

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Neuronale Repräsentation von Zeitdauer und Ordnungsschwellen – eine fMRT-Studie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Henriette Saur
aus Berlin
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Thomas Meindl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Gerwin Schmidt

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Zeitwahrnehmung und Ordnungsschwellen	4
1.3 Bildgebung	7
2 Fragestellung	18
3 Material und Methoden	19
3.1 Datengewinnung	19
3.2 Datenanalyse	22
3.2.1 Vorbereiten der Datensätze	22
3.2.2 Statistische Analyse	30
3.3 Studienteilnehmer	32
3.4 Studienaufbau	33
3.4.1 Stimulus und Aufgabe	33
3.4.2 Paradigma	35
4 Ergebnisse	37
5 Diskussion	47
5.1 Diskussion der Ergebnisse	47
5.1.1 Übersicht der Hirnfunktionen im Bereich der Aktivierungen unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur	47
5.1.2 Zusammenhang der Aktivierungen im Kontext der vorliegenden Studie	51
5.2 Diskussion der Methoden	53
5.3 Zusammenfassung der Diskussion	55
6 Zusammenfassung	56
7 Abbildungsverzeichnis	58
8 Tabellenverzeichnis	60
9 Literaturverzeichnis	61

10	Danksagung.....	74
-----------	------------------------	-----------

Abkürzungsverzeichnis

AC	Anteriore Commissur
BA	Brodmann Areal
EPI	Echoplanare Bildgebung (Echo Planar Imaging)
FA	Anregungswinkel (Flip Angle)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Bildfeld (Field of View)
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
PC	Posteriore Commissur
TE	Echozeit (Echo Time)
TR	Repetitionszeit (Repetition Time)

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Dimension Zeit bestimmt alle Abläufe menschlichen Handelns und Erlebens, von biochemischen Vorgängen über Schlaf-Wach-Rhythmen und motorischen Bewegungen bis hin zu jeglichem Aspekt sensorischen Wahrnehmens. Selbst das Erleben von Raum ist abhängig von der Dimension Zeit. Zeitliche Wahrnehmung und zeitliches Handeln ist unabdingbar für das Überleben und so hat sich im Laufe der Evolution ein komplexes System biologischer Mechanismen zur Wahrnehmung der Zeit entwickelt (Wittmann et al., 2010).

Dieses System zu verstehen und auf anatomische Substrate zurückzuführen, ist gerade in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung geworden und die Erkenntnisgewinnung dieses neurobiologischen Phänomens ist bei weitem noch nicht abgeschlossen.

Es gibt unterschiedliche Klassifikationen und Differenzierungen der Zeitwahrnehmung. Eine gängige Klassifikation ist die Unterscheidung zwischen Wahrnehmung zeitlicher Dauer, die sich auf das Zeitintervall zwischen zwei Ereignissen oder auf die zeitliche Dauer eines Ereignisses bezieht, und Wahrnehmung zeitlicher Abfolge, die sich auf die zeitliche Reihenfolge zweier Ereignisse bezieht (Wittmann, 1999).

Zahlreiche Studien haben sich mit der Fähigkeit, zeitliche Abfolge wahrzunehmen, beschäftigt. Da zeitliche Verarbeitung als essentielle Grundlage höherer kognitiver Fähigkeiten wie Sprache und Sprachverarbeitung diskutiert wird (Tallal et al.,

1998; Wittmann et Fink, 2004; Wittmann et al., 2004), rückt besonders dieser Teilaspekt der zeitlichen Wahrnehmung und die Identifizierung der verarbeitenden Mechanismen in das Interesse der neuropsychologischen Forschung.

In den letzten Jahrzehnten sind Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf perzeptuelle, kognitive und motorische Fähigkeiten immer stärker in das Interesse der Forschung gerückt (Kimura, 1992; Wittmann et Szelag, 2003). Auch in Hinblick auf die zeitliche Wahrnehmung sind Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt worden (Wittmann et Szelag, 2003).

So scheinen Frauen Zeitdauer typischerweise als länger zu empfinden als Männer (Eisler et Eisler, 1994; Szelag, 1997; Block, Hancock et Zakay, 2000). Es wird diskutiert, ob solche Geschlechtsunterschiede in der Zeitwahrnehmung auf physiologische Grundlagen einer hypothetischen inneren Uhr im Hirn zurückzuführen sind (Meck, 1996). So würde beispielsweise eine erhöhte Pulsfrequenz eines neuronalen Schrittmachers einer solchen Uhr zu der Wahrnehmung einer längeren Zeitspanne führen (Wittmann et Szelag, 2003). Bisher gibt es jedoch keine Evidenz solcher neuronaler Unterschiede.

Diese und einige weitere Erkenntnisse über Geschlechtsunterschiede in der zeitlichen Wahrnehmung legen den Versuch nahe, diese Unterschiede auch auf hirnanatomisch-funktioneller Basis zu verstehen und zu untersuchen.

Es gibt bereits zahlreiche Arbeiten über die Aktivierung bestimmter Hirnareale, die maßgeblich zur zeitlichen Wahrnehmung beitragen (Macar et al, 2002; Ivry, 1996; Clarke et al, 1996; Ivry et Keele, 1989, Jueptner et al, 1995; Schubert et al, 1998) und es gibt auch Arbeiten zu geschlechtlichen Unterschiede bezüglich der zeitlichen Wahrnehmung (Wittman et Szelag; 2003, Blok et al, 2000; Talal et

Newcombe, 1978; Kimura, 1999). Es gibt jedoch bisher keine Arbeit, die sich direkt mit der Darstellung von Aktivierungen im Gehirn bei der Wahrnehmung zeitlicher Abfolge und eventueller Unterschiede zwischen Männern und Frauen befasst.

1.2 Zeitwahrnehmung und Ordnungsschwellen

Unsere Wahrnehmung der Zeit lässt sich einteilen in Wahrnehmung von Abfolge und Wahrnehmung von Dauer.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Wahrnehmung der Abfolge zweier akustischer Ereignisse für den Menschen nur möglich ist, wenn diese Ereignisse getrennt werden durch ein so genanntes Interstimulus-Intervall, also ein Intervall zwischen den akustischen Stimuli, von ungefähr 20-40 ms (e.g. Hirsh, 1959; Lotze et al., 1999; Pastore et Farrington, 1996; Kanabus et al., 2002). Auch in Bezug auf andere sensorische Modalitäten wie visuelle und taktile Stimuli wurden Ordnungsschwellen festgestellt (Hirsh et Sherrick, 1961).

Der Begriff Ordnungsschwelle beschreibt in diesem Falle eine bestimmte Länge des Interstimulus-Intervalls, ab der zwei Ereignisse getrennt voneinander wahrgenommen werden.

Diese Ergebnisse über zeitliche Abfolge scheinen auf einen zentralen Zeitgebermechanismus hinzuweisen (Pöppel, 1997). Man nimmt an, dass dieser Mechanismus elementare Zeiteinheiten, basierend auf einer Oszillationsfrequenz um die 40 Hz, produziert und so zu bestimmten Wahrnehmungs- und Verarbeitungseinheiten führt (Joliot et al., 1994; Pöppel, 1970). Jedes Mal, wenn ein Stimulus einer bestimmten Modalität verarbeitet wird, wird eine neuronale Oszillation initiiert, die ungefähr 30 ms andauert und eine Verarbeitungseinheit darstellt. Innerhalb dieser Verarbeitungseinheit werden alle Ereignisse bzw. Stimuli als gleichzeitig wahrgenommen (Pöppel et al., 1990). Deshalb kann die

zeitliche Abfolge zweier Stimuli, die weniger als 20-30 ms auseinander liegen, nicht festgestellt werden.

Es ist denkbar, dass dieser Mechanismus die Integration von Information der verschiedenen Sinnesorgane erlaubt und eine Basis für das Wahrnehmen zeitlicher Abfolge bildet (Fink et al., 2006).

Weitere psychophysiologische Studien haben aber auch den Einfluss der angewendeten experimentellen Methode auf die Ordnungsschwelle gezeigt (Lotze et al., 1999; Mills et Rollman, 1980; Pastore et al., 1982). Faktoren, die zu Unterschieden in den Ordnungsschwellen in Abhängigkeit der Sinnesmodalitäten beitragen, sind zum Beispiel die Lokalisation der Stimuli (Swisher et Hirsh, 1972) und gerichtete Aufmerksamkeit (Gibson et Egeth, 1994; Stelmach et Herdman, 1991). So zeigen Versuche zu gerichteter Aufmerksamkeit, dass der Stimulus, auf den die Aufmerksamkeit des Probanden gerichtet ist, als früher wahrgenommen wird als der andere Stimulus, auch wenn beide gleichzeitig gesetzt werden (Stelmach et Herdman, 1991). Dieser Effekt verschwindet allerdings, wenn das Paradigma der Aufgabe auch die Antwortmöglichkeit „gleichzeitig“ stellt (Jaskowski, 1993).

Auch die physikalischen Eigenschaften eines Stimulus haben großen Einfluss auf die Ordnungsschwelle (McFarland et al., 1998). So ist die Ordnungsschwelle bei auditiven Stimuli mit Unterschieden in der Tonhöhe niedriger als bei visuellen Stimuli mit Unterschieden in der Größe der Stimuli, die wiederum eine niedrigere Ordnungsschwelle haben als visuelle Stimuli mit Farbunterschieden (McFarland et al., 1998). Letzterer Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Veränderung der Größe eines Stimulus den Eindruck von Bewegung vermittelt und so zu zusätzlichen Hilfestellungen zur Ermittlung der Reihenfolge führt.

Diese Ergebnisse stellen die Hypothese eines zentralen Zeitgebers in Frage und lassen modalitätsspezifische Mechanismen der differenzierten Zeitwahrnehmung vermuten.

1.3 Bildgebung

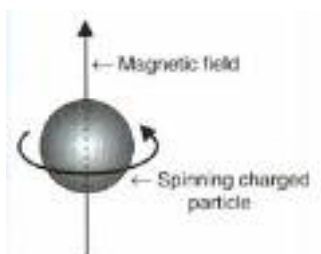
Kernspintomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das - im Gegensatz zur konventionellen Röntgendiagnostik bzw. Computertomographie - ohne ionisierende Strahlung auskommt.

Die Bildgewinnung bedient sich dem Prinzip der Magnetresonanz. Atome mit positiv geladenem Kern besitzen einen Drehimpuls um die eigene Achse, den so genannten Kernspin, der ein kleines Magnetfeld in der Umgebung des Atomkerns induziert. Für die medizinische Bildgebung spielt der Kern des Wasserstoffatoms die entscheidende Rolle (Abbildung1).

Abb.1: Ein Wasserstoffkern induziert durch seinen Spin ein Magnetfeld

Hashemi RHI, Bradley WG: MIR the basics. LW&W, New York, 1997



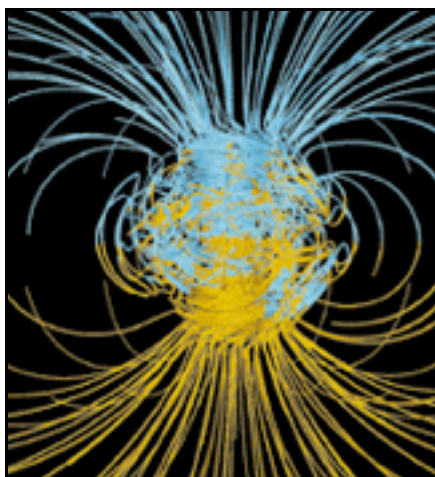
Unter Normalbedingungen ist die Richtung der Magnetisierung der einzelnen Atome zufällig verteilt und es entsteht keine Nettomagnetisierung.

Der Magnetresonanztomograph stellt ein starkes und möglichst gleichmäßiges Magnetfeld her. Die Einheit der Feldstärke ist Tesla. Dabei entspricht 1,5 Tesla 15.000 Gauss. Die Stärke des Erdmagnetfeldes beträgt 0,5 Gauss. Das heißt also, ein Magnetfeld mit der Stärke 1,5 Tesla entspricht dem 30.000fachen des Erdmagnetfeldes (Abbildung 2).

Abb. 2: Erdmagnetfeld und Tomograph:

Der Kernspintomograph induziert ein Magnetfeld, welches 30.000mal stärker ist als das der Erde

www.spacedaily.com und SIEMENS



x 30.000 =

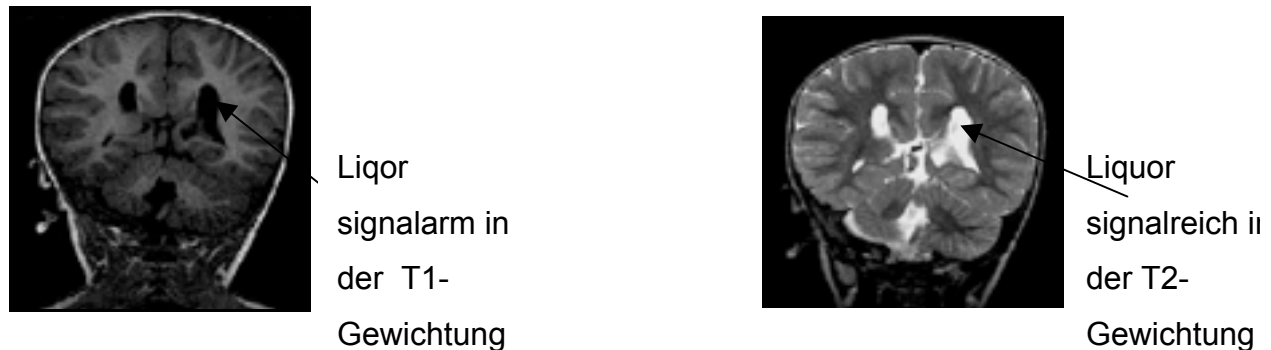


Dieses Magnetfeld tritt mit den Magnetfeldern der Atomkerne in Wechselwirkung und richtet die Rotationsachsen der Wasserstoffatome einheitlich aus. Durch kurze transversale Hochfrequenzimpulse wird die Rotationsachse der Atomkerne nun abgelenkt (in x-y-Achse). Die Energie, die bei der Relaxation - das heißt bei der Rückkehr in die Ausgangslage (z-Achse) - nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses in Form elektromagnetischer Wellen aus dem Körper austritt, kann dann gemessen werden.

Zwei Faktoren beeinflussen die Geschwindigkeit, mit der die Protonen wieder in ihre Ausgangslage zurückkehren, also die Relaxationszeit. Einerseits übertragen die angeregten Spins Energie auf nicht angeregte Moleküle und kehren so nach und nach in ihre Ausgangslage zurück. Diese Zeitkonstante bezeichnet man als T1-Relaxation (spin-gitter-Relaxation). Andererseits beeinflussen sich die angeregten Spins gegenseitig und führen so zu einer Abnahme der Quermagnetisierung. Diese Zeitkonstante bezeichnet man als T2-Relaxation (spin-spin-Relaxation). Sie gibt die Abnahme des Summenvektors in der x-y-Achse an. Zusätzlich wirken sich Magnetfeldinhomogenitäten auf die Quermagnetisierung aus. Dieses als T2*-Relaxation bezeichnete Phänomen läuft meistens schneller als die T2-Relaxation ab und überlagert diese. Um diesen Effekt auszuschalten erzeugt man ein Spinecho. Dabei folgt dem 90° - Impuls ein 180° - Impuls, wodurch es zu einer Wiederherstellung der Quermagnetisierung kommt.

Verschiedene Gewebe unterscheiden sich bezüglich ihrer kontrastbestimmenden physikalischen Eigenschaften wie Protonendichte und Relaxationszeiten. Die Bildkontraste sind so durch Wichtung dieser Eigenschaften variierbar und lassen Rückschlüsse auf die Morphologie des jeweiligen Gewebes zu. So erscheinen beispielsweise Flüssigkeiten in T1-gewichteten Sequenzen signalarm, wohingegen sie sich in T2-gewichteten Sequenzen signalreich darstellen (Abbildung 3).

Abb. 3: Unterschied der Kontrastierung in einem T1- und T2-gewichteten Bild



Die Repetitionszeit (TR) bezeichnet das Intervall zwischen zwei Anregungsimpulsen, die Echozeit (TE) hingegen steht für die Zeit zwischen Anregungsimpuls und Signalmessung.

Durch lang gewählte TR und TE erhält man ein T2-gewichtetes Bild, durch kurz gewählte TR und TE ein T1-gewichtetes Bild.

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie werden normalerweise T2*-gewichtete Sequenzen verwendet, da sich mit dieser Gewichtung die Änderungen des lokalen Sauerstoffgehaltes am besten darstellen lassen.

Tomographische Bildgebung erfordert eine Ortskodierung in drei Dimensionen, um die aus dem Körper empfangenen Signale genau lokalisieren zu können. Um die Signale den einzelnen Volumenelementen (Voxeln) zuordnen zu können, wird mit abgestuften Magnetfeldern (Gradientenfeldern) in allen drei Raumrichtungen eine Ortskodierung erzeugt. Alle drei Gradienten zusammen bewirken eine Kodierung

des Signals in drei Raumebenen. Aus den so gewonnenen Signalen aus beliebig wählbaren Körperschichten werden computergestützt mit der so genannten Fourier-Transformation - einem komplexem mathematischem Verfahren - zwei- oder dreidimensionale Schichtbilder in sagittaler, frontaler und transversaler Schnittebene errechnet.

Echo-Planar- Imaging

Während sich bei der Magnetresonanztomographie die Datengewinnung aus einer Serie von Einzelmessungen zusammensetzt, ermöglicht EPI, eingeführt 1977 von Mansfield (Mansfield, 1977), die Bildgewinnung aus einer einzelnen Messung.

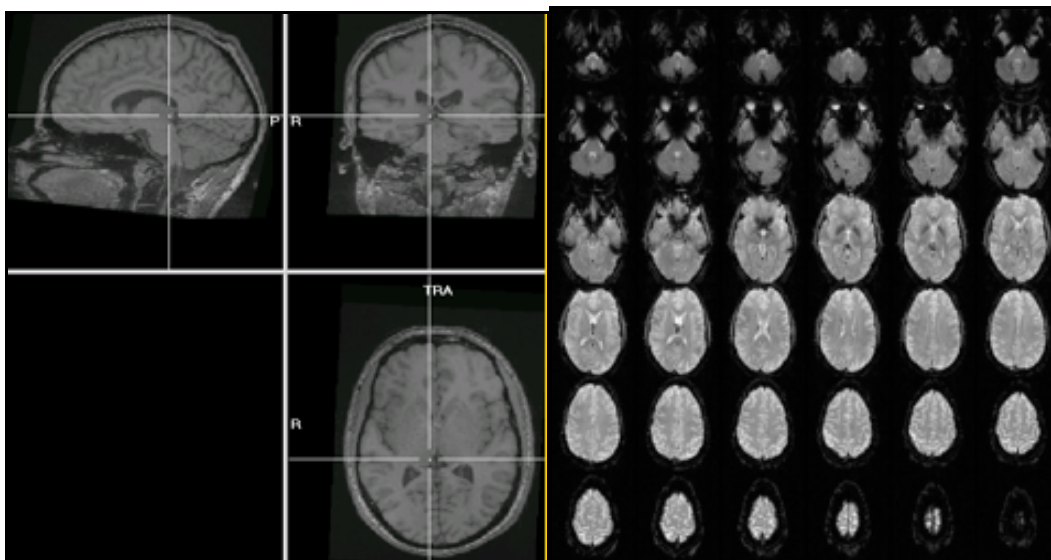
Bei der konventionellen Bildgewinnung wird jede Frequenzkodierung einzeln nach dem jeweiligen Impuls ausgelesen. Dadurch wird eine komplette TR-Zeit für die Auslesung einer Voxelreihe benötigt. Beim EPI werden nun diese Voxelreihen einer Schicht fortlaufend in serpentinähnlicher Form ausgelesen, wobei hier die Zeitdauer nur 300-650 μ sec im Gegensatz zu 5-8 msec beträgt.

Dies führt zu einer wesentlichen Zeitersparnis und damit zu einer Minimierung von Bewegungsartefakten, was diese Technik besonders geeignet zur Erfassung physiologischer Parameter bei der funktionellen Hirnbildgebung macht.

Grundlage des fMRT – der BOLD-Effekt

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) fügt der konventionellen Kernspintomographie eine funktionelle Komponente hinzu (Abbildung 4).

Abb. 4: Erweiterte MRT-Sequenzen für die fMRT: Links: Anatomie (1x1x1mm; TA 4:50 min; 160 Schichten); rechts: Funktion (3x3x3mm; TA 3sec; 36 Schichten)



Mit der fMRT lassen sich kortikale Aktivierungen in hoher räumlicher Auflösung messen und ihren jeweiligen anatomischen Strukturen zuordnen. Es ist kein exogenes Kontrastmittel mehr notwendig, sondern man bedient sich der Eigenschaft des Blutes als endogenem Kontrastmittel. Dabei ist die lokale Oxygenierung des Blutes der entscheidende Faktor bei der Signalgebung.

Das im Hämoglobin gebundene Eisen wird für den Sauerstofftransport oxygeniert und es entsteht das Molekül Oxyhämoglobin, in welchem die magnetischen Eigenschaften des Eisens weitestgehend ineffektiv sind und das Molekül somit diamagnetisch ist. Das Eisen im desoxygenierten Hämoglobin hingegen besitzt seine vollen magnetischen Eigenschaften, es ist paramagnetisch. Das paramagnetische Desoxyhämoglobin führt in seiner unmittelbaren Umgebung zu Magnetfeldinhomogenitäten und verursacht so eine Signalminderung. Dieses von Ogawa und Kollegen 1990 beschriebene Phänomen bezeichnet man als BOLD-Effekt (blood-oxygenation-level-deependent) (Ogawa et al, 1990).

Gesteigerte neuronale Aktivität im Gehirn führt zu einem erhöhten Metabolismus und das aktivierte Areal reagiert mit einem erhöhten regionalen cerebralen Blutfluss (Logothetis et al., 2001). Dabei kommt es zu einem überproportional hohen Sauerstoffangebot und damit zu einer erhöhten Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin im venösen Schenkel des Kapillarbettes (siehe Abbildung 5). Durch diese Verschiebung hin zum Oxyhämoglobin kommt es zu weniger Magnetfeldinhomogenitäten im Umfeld und damit zu einem Signalanstieg in der T2*-gewichteten Sequenz, der je nach Feldstärke bis zu 15 % betragen kann (Abbildung 6).

Abb. 5: Steigerung des Oxyhämoglobins:

Ein erhöhter Metabolismus im Gewebe führt zu der Bildung von mehr Oxyhämoglobin, um den erhöhten Sauerstoffbedarf zu decken.

Arthurs & Boniface, Trends in Neurosciences, 2002

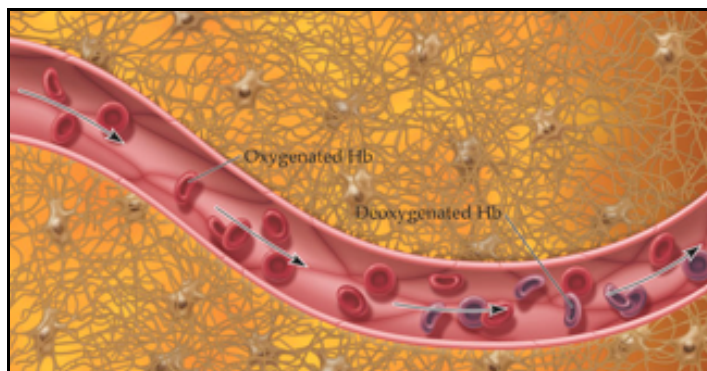
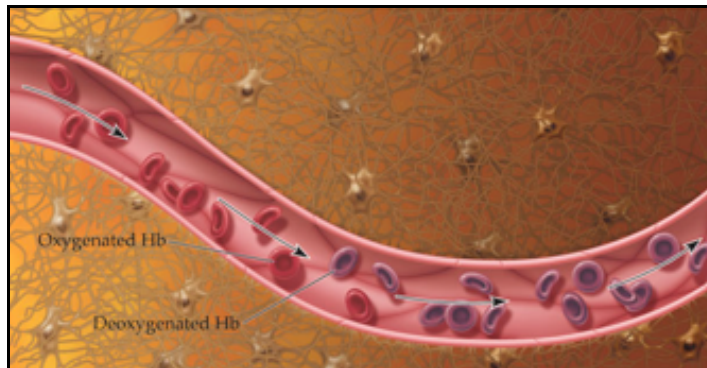
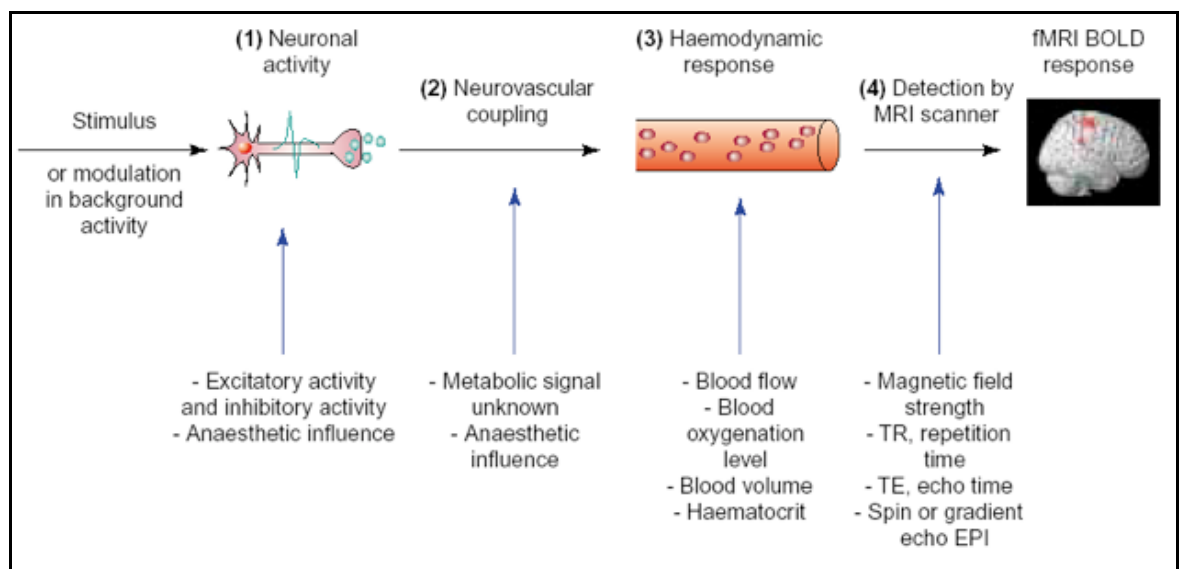


Abb. 6: Vom Stimulus zur BOLD-Antwort: Ein Stimulus oder eine Hintergrundaktivität führt zu einem exzitatorischen bzw. inhibitorischen neuronalen Signal. Über die neurovaskuläre Signalkopplung, die über noch nicht ganz geklärte metabolische Signale abläuft, kommt es zu einer hämodynamischen Veränderung in Form einer erhöhten Menge an Oxyhämoglobin, die sich dann in der fMRT darstellen lässt.

Arthurs & Boniface, Trends in Neurosciences, 2002



Damit ist der BOLD-Effekt, der auf dem Sauerstoffgehalt des Blutes basiert, also ein indirekter Indikator für gesteigerte neuronale Aktivität eines Hirnareals. Er weist einen bestimmten zeitlichen Verlauf auf, der bei der Messplanung berücksichtigt werden muss.

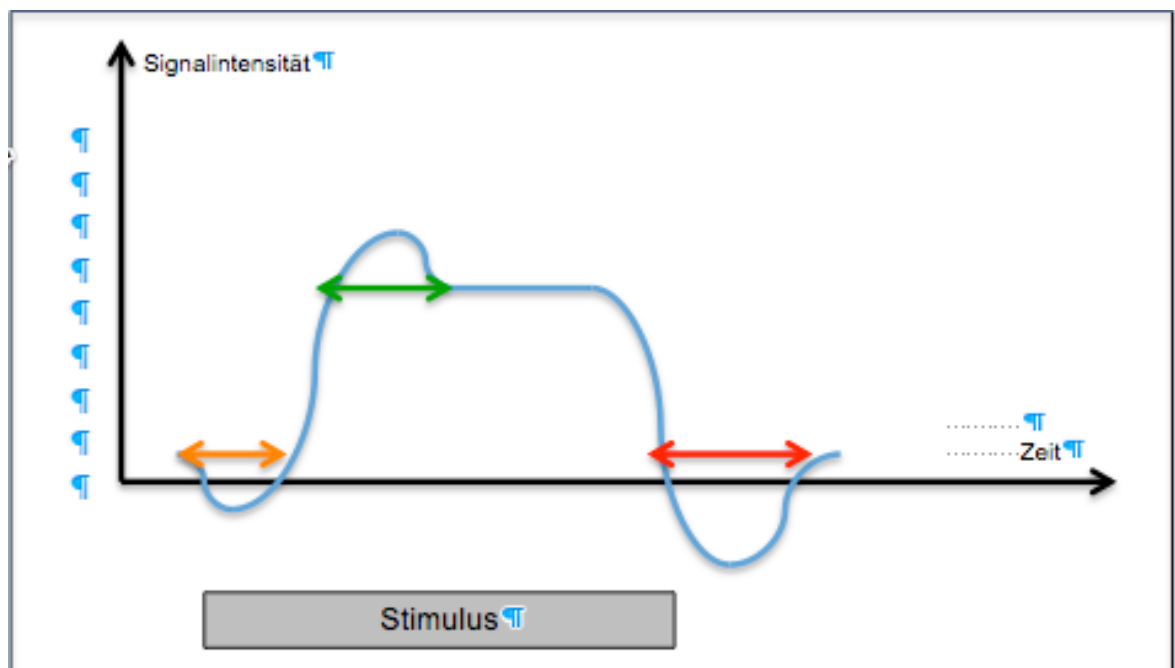
Da der gesteigerte Metabolismus sofort einsetzt, die Sauerstoffversorgung jedoch mit einer Latenzzeit von 1-2-sec, kommt es zu einem so genannten „initial dip“ der Signalintensität. Das Maximum, „overshoot“ genannt, der BOLD-Antwort folgt mit

einer Verzögerung von 4-6 Sekunden und schließt mit einem bis zu 30 Sekunden dauerndem so genanntem „undershoot“ (Abbildung 7).

Stimulus

Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der BOLD-Antwort: Die zum gesteigerten Metabolismus zeitversetzte erhöhte Sauerstoffversorgung führt zum „initial dip“ (oranger Pfeil), auf welchen das Maximum der BOLD-Antwort, der „overshoot“ (grüner Pfeil), folgt mit sich anschließender Angleichung an das Ausgangsniveau, dem „undershoot“ (roter Pfeil).

Graphik selbst erstellt



Bei den fMRT-Messungen müssen Stimuluspräsentation und Antwortaufzeichnung mit der BOLD-Antwort korreliert werden, damit eine Beeinflussung der Aktivierung

durch den „undershoot“ der vorhergehenden Aktivierung ausgeschlossen werden kann.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Hirnareale zu detektieren, die an der Verarbeitung der Wahrnehmung zeitlicher Abfolge beteiligt sind und festzustellen, ob es hierbei Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt.

Die Haupthypothese besteht darin, dass es Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der neuronalen Netzwerke gibt, die an der Verarbeitung von zeitlichen Prozessen beteiligt sind.

Folgende hypothetische Annahmen können formuliert werden:

- Die Lateralisation der aktivierten Areale unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern.
- Auf die Lösung der Aufgaben hat die unterschiedliche neuronale Aufgabenbearbeitung keine Auswirkung, es handelt sich nur um unterschiedliche Wege der Lösung.

3 Material und Methoden

3.1 Datengewinnung

Die Studie wurde an einem 1,5 Tesla Ganzkörper Magnetresonanztomographen (Magnetom VISION, Siemens, Erlangen), ausgestattet mit einer zirkulären Sende- und Empfangsspule, am Universitätsklinikum Großhadern in München durchgeführt.

An einem Messtermin wurden für jeden Probanden sowohl die anatomischen Referenzbilder (MPRAGE) als auch die funktionellen Sequenzen akquiriert.

Der Kopf der Probanden wurde sicher und bequem mit Schaumkissen fixiert, um unwillkürliche Kopfbewegungen möglichst zu minimieren. Nach Positionierung des Probanden im MRT wurde zunächst eine Übersichtsaufnahme des Gehirns (scout) angefertigt. Durch einen sagittalen, koronaren und axialen Schnitt wird die richtige Position des Probanden sichergestellt.

Für die funktionelle Bildgebung (fMRT) wurde eine T2*-gewichtete Echo-Planar Imaging (EPI) Sequenz mit folgenden Parametern verwendet:

Tabelle 1: Messparameter der funktionellen EPI-Sequenz

Parameter [Einheit]	Wert
Repetitionszeit [ms]	3680
Echozeit [ms]	60
Anregungswinkel [Grad°]	90
Anzahl der Schichten	28
Schichtdicke [mm]	4
Schichtabstand [mm]	1, interleaved aquisition
Bildfeld [mm]	240 x 240
Matrix	64 x 64
in-plane resolution [mm]	3,75 x 3,75

Die funktionellen Bilder wurden in axialer Orientierung, das ganze Gehirn bedeckend akquiriert. Für die Gewinnung der anatomischen Referenzbilder und um strukturelle Abnormitäten auszuschließen, wurde eine sagittale, hochauflösende 3D T1-gewichtete MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo)-Sequenz ausgeführt mit folgenden Parametern:

Tabelle 2: Parameter der MPRAGE-Sequenz

Parameter [Einheit]	Wert
Repetitionszeit [ms]	11,4
Echozeit [ms]	4,4
Anregungswinkel [Grad°]	8
Schichtanzahl	144

Bildfeld [mm]	270
rect. Bildfeld	7/8
Matrix	224 x 256
Effektive Dicke [mm]	1,25

Wegen technischer Speicherfehler fehlten von 216 Werten ein Wert bei zwei Probanden, 11 Werte bei einem Probanden und 36 Werte bei zwei Probanden.

3.2 Datenanalyse

Die Datensätze wurden im Picture's Archiving and Communicating System (PACS) des Institutes archiviert und offline an einem PC analysiert.

Für die Aufbereitung der Daten und die statistische Analyse wurde das Softwareprogramm Brainvoyager QX 1.8.6 (BrainInnovations BV, Maastricht, Niederlande) verwendet. Mit diesem Programm können in Abhängigkeit von einem gewählten Schwellenwert die Wahrscheinlichkeiten einer signifikanten Durchblutungsänderung im Hirn in Voxeln angezeigt werden. Dafür mussten allerdings zunächst einige Vorbereitungsschritte vollzogen werden.

3.2.1 Vorbereiten der Datensätze

Bewegungskorrektur (3D motion correction)

Trotz der Aufforderung, während der Messung still zu liegen und trotz einer stabilisierenden Kopfstütze kommt es immer zu Bewegungen, die, wenn auch minimal, aufgrund der Empfindlichkeit der MRT zu verfälschten Messungen führen. Um diese Bewegung auszugleichen, wurde das erste Volume einer Messreihe als Referenzbild ausgewählt und Unterschiede der anderen Volumes in Bezug auf das Referenzbild in x-, y- und z-Richtung ausgeglichen. Anschließend wurden sie um einen dem während der Messungen im MRT stattgefundenen

Rotationsausmaß entsprechenden Winkel α rotiert und so vollständig an das Referenzbild angeglichen (Friston et al, 1995).

Normalisierung (3D spatial normalization)

Die Daten wurden in einen standardisierten, dreidimensionalen, anatomischen Referenzraum, der durch den Tailarach definiert wurde, transformiert. Zur Transformation der Daten (Normalisierung) wurden erst Entzerrungsparameter für anatomische Bilder bestimmt. Diese Parameter berücksichtigen die Gehirngröße. Sie beziehen sich auf die durch den Computer errechneten Durchschnittswerte aller in die Auswertung mit einfließenden Einzelaufnahmen, die dann in dem Durchschnittsbild (mean image) zusammengeführt wurden. Die MPRAGE-Sequenzen wurden an das Tailarach-Hirn angepasst. Die Voxelgröße entspricht nach der Transformation der funktionellen Daten 3x3x3 mm.

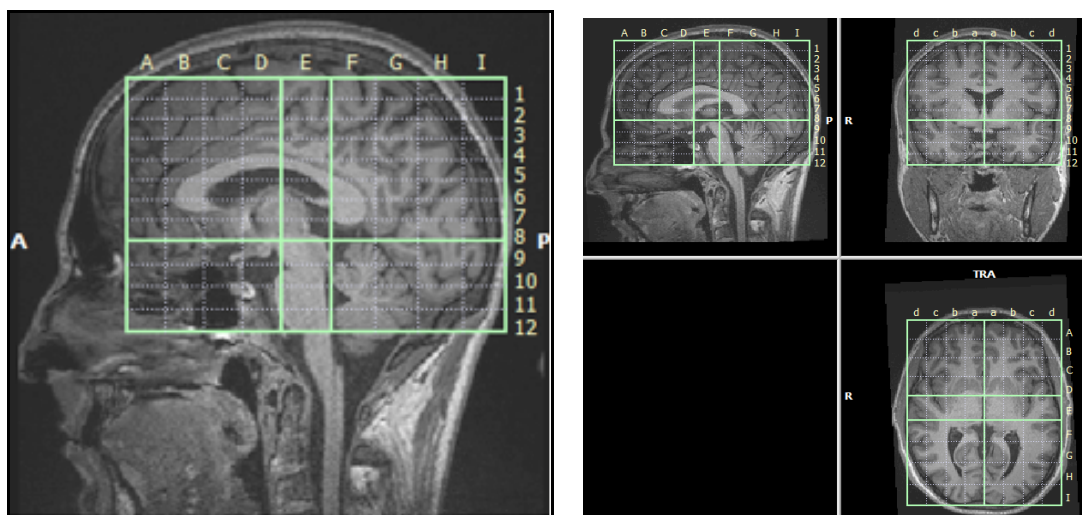
Tailarach

Um eine maximale Vergleichbarkeit der Lokalisation der Aktivierungen zwischen den Probanden zu erreichen, wurden die anatomischen Datensätze tailarachisiert, das heißt auf ein Standardmaß vereinheitlicht.

In einem ersten Schritt wurden die vordere und die hintere Commissur (AC und PC) definiert und eine Achse durch diese Fixpunkte festgelegt, anhand derer die Ausrichtung im Raum normiert wurde. In einem zweiten Schritt wurden die

äußersten zwei Punkte der sagittalen, frontalen und transversalen Achse und damit die Größenausdehnung der verschiedenen Gehirne bestimmt (Abbildung 8).

Abb. 8: Überführung in den Tailarach-Raum: a) Definition der vorderen und hinteren Commissur und Festlegung der Achse durch die beiden Fixpunkte zur Normierung der Raumausrichtung; b) Definition der äußersten zwei Punkte der sagittalen, frontalen und transversalen Achse zur Bestimmung der Größenausdehnung.



Anhand dieser Koordinaten konnte der jeweilige 3D-Datensatz in das Standardgehirn von Tailarach und Tournoux Atlas (Tailarach & Tournoux 1988) transformiert werden.

Glättung (spatial smoothing)

Das gemessene Signal setzt sich aus der neurophysiologischen Antwort auf die Testaufgabe und dem Geräuschsignal, welches durch nicht neurophysiologische Effekte wie Bewegung aufgrund von Atmung oder Herzschlag und den Lärm des Tomographen entsteht, zusammen. Dabei machen die Helligkeitsänderungen, die durch die Durchblutungsänderung verursacht werden, nur wenige Prozent der Bildhelligkeit aus. Gleichzeitig können durch das Hintergrundrauschen zufällige Helligkeitsänderungen entstehen, die in ihrer Stärke den aktivierten Arealen entsprechen. Dadurch ist die Abgrenzung der aktivierten Areale sehr schwierig. Dies gleicht die Glättung (spatial smoothing) aus.

Dabei wurden alle Voxel im Abstand von 4 mm zueinander unter Berücksichtigung einer Gaußschen Verteilungskurve geglättet. Die Glättung verbessert das Signal proportional zum Rauschen (signal-to-noise-ratio). Außerdem werden anatomische Unterschiede zwischen den Probanden reduziert und damit Gruppenanalysen erleichtert. Der Nachteil der Glättung besteht darin, dass die räumliche Auflösung des geglätteten Signals im Vergleich zum ursprünglichen Signal zwangsläufig abnimmt, was jedoch durch den Vorteil der nun gesteigerten Deutlichkeit des Signals aufgewogen wird.

Korrektur der Schichtaufnahmezeit (slice scan time correction)

Die fMRT Datensätze wurden in vielen Schichten während der TR-Periode akquiriert, jedoch nicht zur gleichen Zeit, sondern mit einer gewissen Zeitdifferenz zwischen den Schichten. Um diese Verzögerung auszugleichen und so ihren

Einfluss auf die Auswertung der Daten zu eliminieren, wurde eine statistische Methode, die so genannte „temporal interpolation“, genutzt, die die zeitliche Verschiebung der Signalamplituden ausgleicht (Huettel et al, 2004).

Hochpass-Filter (temporal filtering)

Durch Einsatz eines Hochpass-Filters mit einem Grenzwert (cut-off-Periode) von 128 s wurden niedrig-frequente Signalschwankungen, die zum Beispiel durch atemabhängige Blutdruckschwankungen entstehen, herausgefiltert.

Spezifikation der Design-Matrix

Da die hämodynamische Antwort auf den Stimulus mit einiger Latenz entsteht (Kwong et al., 1992), wurde eine Design-Matrix erstellt, die dieser zu erwartenden verzögerten Antwort in Abhängigkeit von dem erstellten Paradigma in Form einer verspäteten Boxcar-Funktion (rechteckig gestaltete Funktion) entspricht.

Koregistrierung der funktionellen und anatomischen Datensätze

Um jedem anatomischen Datensatz die zugehörigen funktionellen Sequenzen zuzuordnen, wurden diese koregistriert, das heißt die funktionellen Datensätze

(FMR) wurden mit den anatomischen Datensätzen (VMR) abgeglichen. Um ein gutes so genanntes „alignement“, das heißt eine gute Anpassung der Datensätze, zu sichern, wurde die Koregistrierung in zwei Schritten durchgeführt (Brainvoyager Users Guide, Rainer Goebel, 2007).

Im ersten Schritt wurde versucht, durch das „initial alignment“ (IA) eine möglichst große Deckungsgleichheit zwischen den beiden möglicherweise vorher sehr ungleichen Datensätzen zu erreichen. Diese Ungleichheit kann zum Beispiel dadurch zustande kommen, dass die funktionellen Daten in axialer Schnittführung und die anatomischen in sagittaler Schnittführung aufgenommen wurden (Abbildung 9). Im zweiten Schritt, dem „fine alignment“ (FA), wurde die nun schon hohe Deckungsgleichheit der beiden Datensätze durch manuelle Adjustierung, das heißt durch minimale Änderung der Rotations- und Translationsparameter, optimiert (Abbildung 10).

Abb. 9 Initial Alignment:

Im ersten Schritt der Koregistrierung erfolgt die zunächst grobe Anpassung der unter Umständen zunächst sehr ungleichen Datensätze.

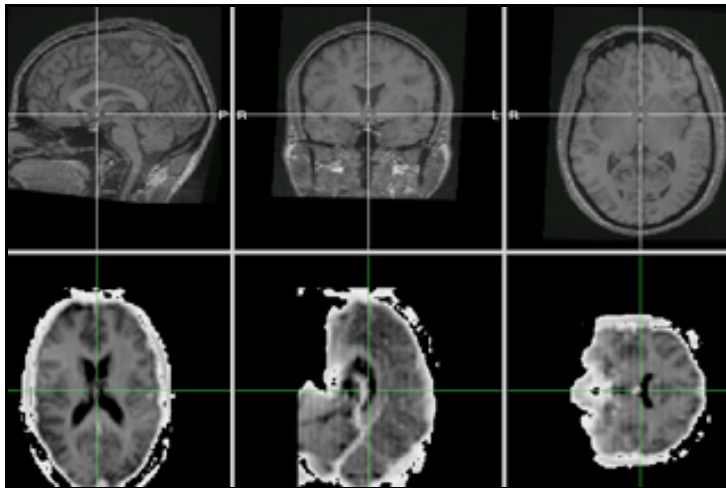
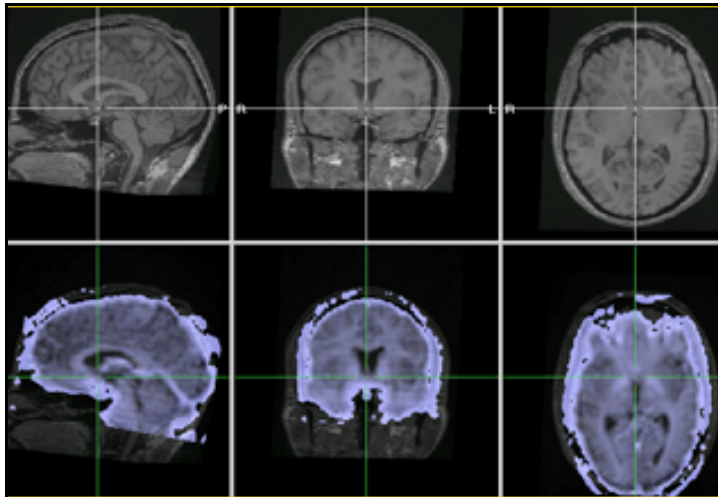


Abb. 10: Fine Alignement:

Im zweiten Schritt der Koregistrierung erfolgt die manuelle Feinadjustierung der Datensätze aufeinander durch minimale Änderung der Rotations- und Translationsparameter



3.2.2 Statistische Analyse

Die Analyse der fMRT Daten stützt sich auf das general linear model (GLM). Dies ist ein Model, das statistische Tests wie den t-Test oder ANOVA (analysis of variances), verwendet. Das Model nimmt an, dass die Dimension Zeit im vierdimensionalen fMRT- Datensatz einer linearen Funktion entspricht (Friston et al. 1994, 1995).

Nachdem Einzelauswertungen angefertigt wurden, wurde durch die Anwendung der random effect analysis (RFX) eine Gruppenauswertung ermöglicht. Dabei werden die Ergebnisse der Einzelauswertungen bezüglich interindividueller Schwankungen geprüft.

Durch die Monte-Carlo-Korrektur, eine mathematische Methode, die die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse stark senkt, wurde das Signifikanzniveau deutlich erhöht. Es wird von Aktivierungen berichtet, die bei einem Schwellenwert von p (Monte Carlo) = 0,05 auftraten.

Nach Wahl des Schwellenwertes wurden die signifikanten Aktivierungen in Voxeln in einer durch die Software erstellten farblich kodierten statistischen parametrischen Karte (statistical parametric map) graphisch dargestellt.

Die Zuordnung der Voxel zu ihrer anatomischen Region erfolgte mit Hilfe des Tailarach und Tournoux Atlas (Tailarach & Tournoux et al., 1988; Lancaster et al.,

2000). Dieser Atlas erlaubt, die Koordinaten der Voxel ihrer entsprechenden Hirnregion mit Angabe der Brodmann Areale zuzuordnen.

Zur Berechnung der Unterschiede in der Aktivierung bei den einzelnen Paradigmen wurden zunächst die Bedingungen an die Daten, also den BOLD-Signalverlauf, gefittet, das heißt angepasst. Dies geschieht im Rahmen eines allgemeinen linearen Modells (GLM, general linear model, random effects). Hierdurch wird die sogenannte „fitting-Koeffiziente“ (β -Wert) berechnet. Im folgenden Schritt können diese β -Werte der einzelnen Bedingungen miteinander verglichen werden. Dafür werden t-Tests eingesetzt. Das heißt, auf den Aktivierungskarten sind im Prinzip nur die t-Werte zu sehen, die einen bestimmten Signifikanzwert überschritten haben.

3.3 Studienteilnehmer

Bei der Auswahl der Studienteilnehmer wurden als Einschlusskriterien Alter, Rechtshändigkeit, keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, keine Einnahme von Medikamenten oder von psychoaktiven Substanzen und fehlende Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung berücksichtigt.

An der Studie nahmen 13 rechtshändige, gesunde Erwachsene teil, davon 6 weibliche und 7 männliche Teilnehmer zwischen 20 und 39 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 29,2 \pm 6,2 Jahren. Die Daten einer weiblichen Probandin mussten aufgrund technischer Probleme bei der Datenspeicherung aus der Studie ausgeschlossen werden. Keiner der Probanden hatte eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung, ein Schädel-Hirn-Trauma in der Vergangenheit oder eine Medikamentenanamnese von psychoaktiven Substanzen. Es bestand bei niemandem eine relative oder absolute Kontraindikation für die Bildgebung mit MRT wie zum Beispiel Herzschrittmacher oder Schwangerschaft. Alle Probanden hatten einen normalen oder voll korrigierten Visus und wurden auf Rot-Grün-Dyschromatopsie mit dem Ishihara-color-vision Test untersucht. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurde vor den Testungen unterschrieben und die Probanden wurden über ihr Recht, jederzeit die Studie abubrechen, aufgeklärt.

Die Studie wurde entsprechend der Prinzipien der Declaration of Helsinki durchgeführt und wurde vom Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Die Teilnahme an der Studie wurde finanziell vergütet.

3.4 Studienaufbau

3.4.1 Stimulus und Aufgabe

Farbige Quadrate (rot oder grün) mit einem Sehwinkel von ungefähr 5° wurden in der Mitte des Gesichtsfeldes der Probanden auf schwarzem Hintergrund als Stimulus präsentiert. Im Interstimulus-Intervall war der Bildschirm schwarz. Die Stimuli wurden rechnergestützt (Presentation, Neurobehavioural Systems, Albany, USA) mit einem kommerziell erwerbbaaren Videoprojektor auf einen lichtdurchlässigen Bildschirm projiziert, den die Probanden über ein Spiegelsystem innerhalb des Tomographen sahen (Abbildung 12).

Die Probanden mussten durch Drücken eines von zwei Knöpfen angeben, welche Farbe der letztere zweier farbiger, visueller Stimuli hatte (Wahrnehmung von Reihenfolge, im folgenden Ordnung genannt). Beide Stimuli und das Interstimulus-Intervall waren bei dieser Messreihe gleich lang (100 ms). In einer Kontrollaufgabe mussten die Probanden die Farbe des längeren Stimulus (kurz: 75 ms; lang: 125 ms; Interstimulus: 100 ms) bestimmen (Wahrnehmung von Dauer, im folgenden Dauer genannt). In einer zweiten Kontrollaufgabe mussten die Probanden die Frage beantworten, ob die beiden Stimuli die gleiche oder unterschiedliche Farben hatten (Wahrnehmung von Farbe, im folgenden Farbe genannt), auch hier waren Stimulus und Interstimulus jeweils 100 ms lang. Der zeitliche Verlauf wird übersichtshalber in Abbildung 11 schematisch dargestellt.

Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der verschiedenen Aufgaben

Ordnung (Frage: Welche Farbe hatte Stimulus 2.)

100 ms Stimulus 1 → 100 ms Interstimulusintervall → 100 ms Stimulus 2

Dauer (Frage: Welche Farbe hat der längere Stimulus.)

75 ms Stimulus 1 → 100 ms Interstimulusintervall → 125 ms Stimulus 2

Farbe (Frage: Gleiche oder unterschiedliche Stimulusfarbe.)

100 ms Stimulus 1 → 100 ms Interstimulusintervall → 100 ms Stimulus

Abb.12: Versuchsaufbau: Der Proband liegt im Kernspintomographen und schaut auf einen Bildschirm



3.4.2 Paradigma

Bei den Messungen wurde ein klassisches Blockdesign als experimenteller Ablauf verwendet (Abbildung 13). Während jeder Messreihe wurden alle drei Bedingungen (Wahrnehmung von Reihenfolge, Wahrnehmung von Dauer, Wahrnehmung von Farbe) zweimal blockweise präsentiert.

Die Bedingungen „Dauer“ und „Farbe“ wurden als Kontrollbedingungen verwendet, um Hirnaktivitäten, die nichts mit Reihenfolge zu tun hatten, später distrahieren zu können.

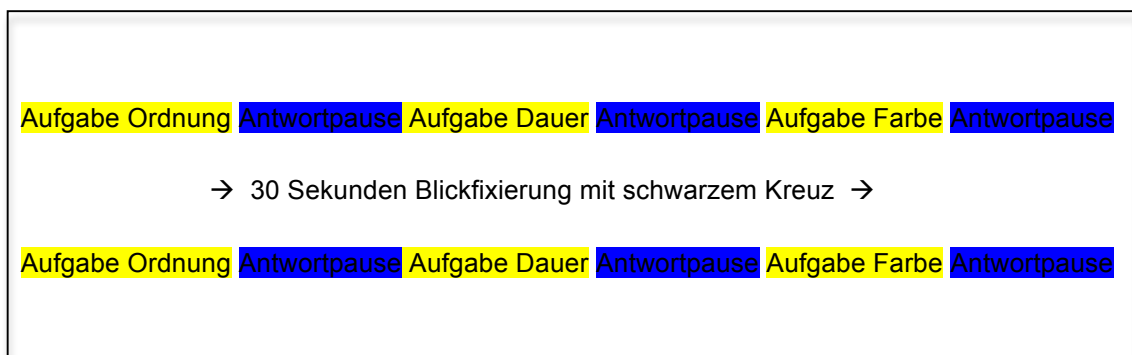
Der ersten Messung mit Aufgaben ging jeweils ein Block von fünf Einzelmessungen voraus, die als Bilder nicht verwertet wurden, da es bekannt ist, dass es bei den ersten zwei bis drei MRT-Bildern häufig zu einer gerätetechnisch bedingten Schwankung der Bildhelligkeit kommt.

Eine Aufgabe bestand aus vier Elementen, wie bereits oben beschrieben: Erster Stimulus – schwarzer Bildschirm – zweiter Stimulus – Antwortpause.

Die Reihenfolge der Stimuli wurde pseudorandomisiert. Ein Kreuz zur Blickfixierung auf dem schwarzen Hintergrund wurde während der Antwortpause von 4000 ms präsentiert. Entsprechend der Instruktionen, die jedem Block vorausgingen, wurden die Probanden aufgefordert, durch Drücken des entsprechenden Knopfes die Frage nach der Farbe des zweiten Stimulus (Wahrnehmung von Reihenfolge), nach der Farbe des längeren Stimulus

(Wahrnehmung von Dauer) oder ob die Farbe der beiden Stimuli gleich war oder nicht (Wahrnehmung von Farbe) zu beantworten. Dabei bedeutete der rechte Knopf „rot“ oder „Farbe gleich“ und der linke Knopf „grün“ oder „Farbe unterschiedlich“. Die Reaktionszeit wurde dabei aufgezeichnet. Die Antworten und Reaktionszeiten für die Zeigefinger der linken und rechten Hand wurden aufgezeichnet während der fMRT-Messungen. Es gab keine Rückmeldung an die Probanden bezüglich der Richtigkeit ihrer Antwort. Zwischen den beiden Blöcken einer Messreihe wurde 30 s ein schwarzes Kreuz auf dem Bildschirm zur Blickfixierung gezeigt. Das Timing der Stimuli wurde getriggert durch einen Impuls durch den Tomographen am Anfang jeder Messung.

Abb. 13: Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Messreihen (zum zeitlichen Ablauf der Aufgaben an sich siehe Abbildung 11)



Die Messungen dauerten pro Proband insgesamt 42 Minuten. Zusätzlich nahmen die Probanden noch an zwei weiteren experimentellen fMRT- Studien teil, deren Ergebnisse hier nicht präsentiert werden.

4 Ergebnisse

Es wurden drei verschiedene Kontraste berechnet:

- „Ordnung - Männer versus Frauen“ als Versuchsbedingung
- „Ordnung versus Farbe“ als Kontrollbedingung
- „Ordnung versus Dauer“ als zweite Kontrollbedingung.

Die zweite Kontrollbedingung „Ordnung versus Dauer“ zeigte nur Deaktivierungen, so dass sie in der Darstellung und in der Diskussion außer Acht gelassen wurde bei fehlender Relevanz.

Im Folgenden werden die Aktivierungen der berechneten Kontraste in tabellarischer Form aufgeführt. In den Tabellen werden gemäß dem Koordinatensystem des Tailarach und Tournaux Atlas detailliert die Gehirnaktivierungen während der Testaufgaben in x-, y- und z-Ausrichtung veranschaulicht. Außerdem werden die Anzahl der aktivierten Voxel und der t-Wert angegeben. Dabei wird die Lokalisation mittels x-, y- und z- Wert zur räumlichen Orientierung in drei Achsen angegeben nach der radiologischen Konvention im Tailarachraum. Außerdem werden die als relevant erscheinenden und im Diskussionsteil der Arbeit aufgegriffenen Aktivierungen in Form von Bildern des Brainvoyager-Programms dargestellt. Die Hauptaktivierungen sind mit einem roten Fadenkreuz markiert.

Ordnung - Männer versus Frauen

In Zusammenschau der verschiedenen Aktivierungen (Tabelle 3) erscheinen als besonders relevant beim Paradigma „Ordnung - Männer versus Frauen“ die Aktivierungen im Bereich des Thalamus und der Basalganglien beidseits (Abbildung 14) subkortikal sowie kortikal die Aktivierungen im Bereich der Brodmann Areale 10, 13 und 32 rechts (Abbildung 15).

Abb.14: Subkortikale Aktivierungen beim Paradigma „Ordnung - Männer versus Frauen“:

Aktivierung des Thalamus links (a) und rechts (b) sowie der Basalganglien rechts (c) und links (d). Die Lokalisationen der Hauptaktivierungen sind – wie auch bei den Abbildungen weiter unten – mit einem roten Fadenkreuz markiert. Die Zahlen entsprechen den x-, y-, z- Koordinaten der Hauptaktivierungen im Talairachraum, radiologische Konvention.

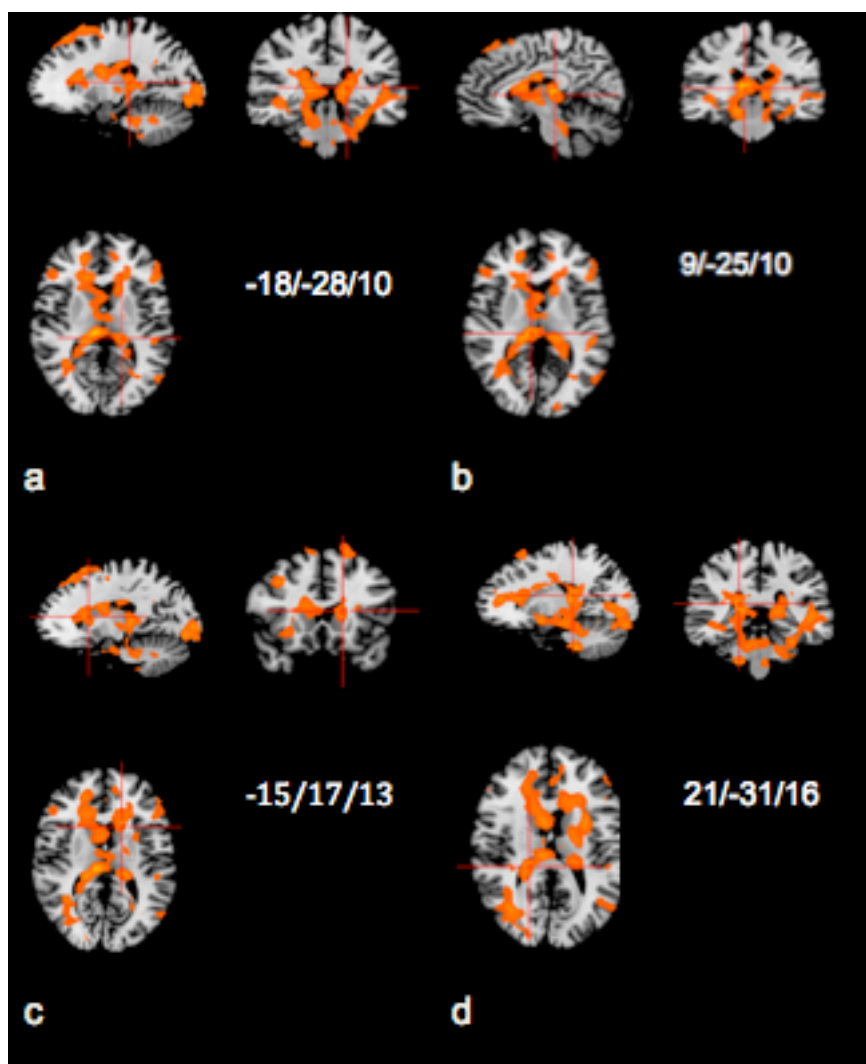
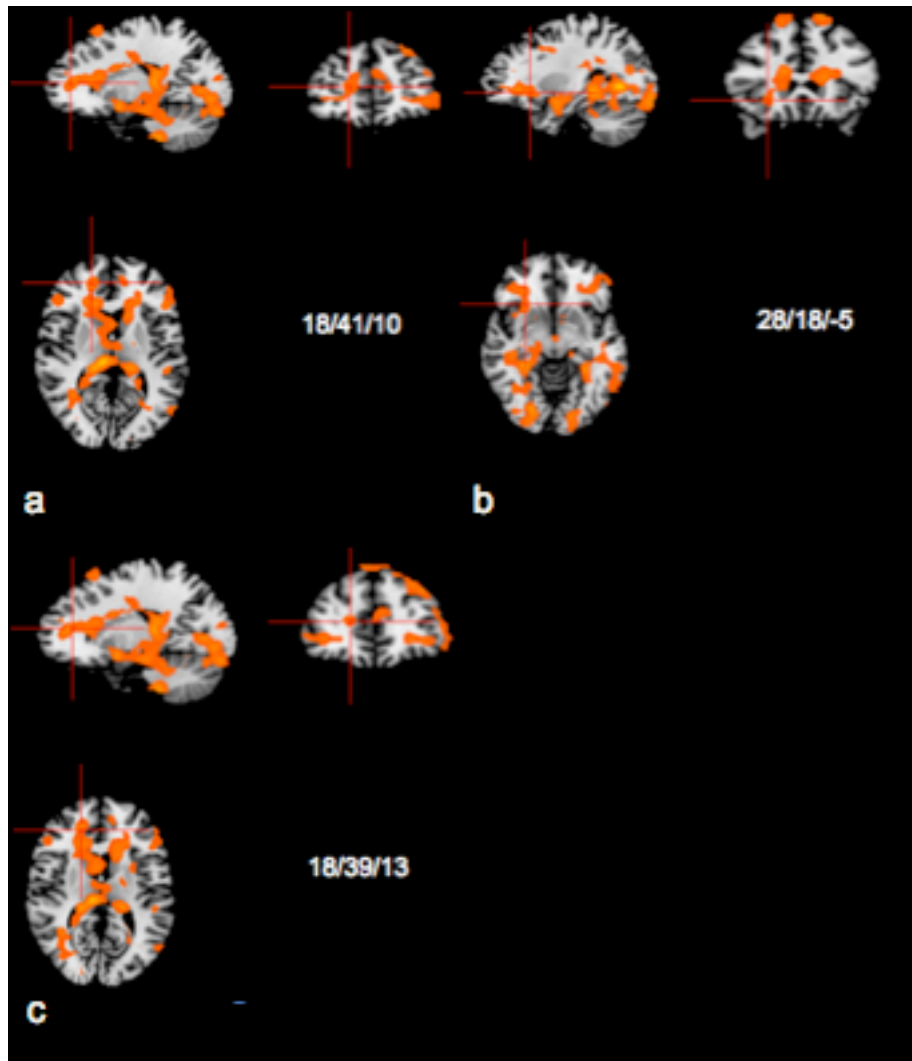


Abb.15: Korticale Aktivierungen beim Paradigma „Ordnung – Männer versus Frauen“: Aktivierung der Brodmann Areale 10 rechts (a), 13 rechts (b) und 32 rechts (c).



Tab. 3: Aktivierungen bei der Berechnung des Paradigmas „Ordnung- Männer versus Frauen“

Anatomische Region	Brodmann Areal	Tailarach Koordinaten			t-Wert	p-Wert
		x	y	z		
<i>Linkshemisphärisch</i>						
Uncus		-13	-7	-20	2,577587	0,014604
Hirnstamm		-6	-34	-38	3,815520	0,000566
Clastrum		-27	4	16	4,045977	0,000295
Parahippocampaler Gyrus		-27	-32	-18	2,998060	0,005133
Hippocampus		-30	-37	-2	4,362095	0,000119
Thalamus		-18	-28	10	4,108556	0,000247
Basalganglien		-15	17	13	3,731796	0,000715
Cerebellum		-36	-40	-29	4,096380	0,000256
Ant. präfrontaler Cortex	10	-39	47	1	3.160.740	0.003363
Mittlerer temp. Gyrus	21	-48	-31	2	3.574.130	0.001107
Sup. temporaler Gyrus	22	-48	-32	4	3.923.597	0.000418
Cingularer Cortex	30	-24	-37	3	3.278.162	0.002465
Post. cingularer Cortex	31	-3	-58	25	3.207.672	0.002972
Parahippocamp. Cortex	36	-30	-29	-20	3.950.928	0.000387
Fusiformer Gyrus	37	-57	-62	1	3.352.721	0.002020
Temporopolarer Gyrus	38	-39	5	-27	3.235.835	0.002759
Angularer Gyrus	39	-36	-72	29	4.081.636	0.000267
Dorsolat.präfrontal Cortex	46	-50	41	3	2.855.314	0.007379
<i>Rechtshemisphärisch</i>						
Amygdala		30	-7	-18	4,792465	0,000034
Uncus		26	-5	-19	3,041981	0,004583
Hirnstamm		15	-22	-14	4,162804	0,000211
Clastrum		26	17	-5	3,381370	0,001870
Parahippocam. Gyrus		18	1	-11	4,096904	0,000255
Hippocampus		27	-37	-2	5,012078	0,000018
Thalamus		9	-25	10	6,484922	0,000000
Basalganglien		21	-31	16	4,204360	0,000188

Cerebellum		18	-37	-41	3,740085	0,000699
Prim. somatosens. Cortex	1	67	-16	25	-3.328.194	0.002157
Prim. somatosens, Cortex	2	67	-19	25	-2.522.046	0.016673
Prämotorischer Cortex	6	15	-8	48	3.767.568	0.000647
Dorsolat.präfrontal.Cortex	9	4	56	34	3.186.929	0.003139
Ant. .präfrontal. Cortex	10	18	41	10	3.810.699	0.000574
Insularer Cortex	13	28	18	-5	3.187.016	0.003139
Visualer Cortex	19	27	-61	1	7.307.014	0.000000
Ant cingularer Cortex	24	15	-5	46	4.547.802	0.000069
Cingularer Cortex	30	24	-37	3	3.506.214	0.001333

„Ordnung versus Farbe“

Die Kontrollbedingung „Ordnung versus Farbe“ zeigt relevante Aktivierungen im Bereich der Basalganglien beidseits (Abbildung 16) sowie kortikal im Bereich der Brodmann Areale 13, 24 und 32 rechts und 13 und 24 links (Abbildung 17).

Abb. 16 : Subkortikale Aktivierungen beim Paradigma „ Ordnung versus Farbe“: Aktivierungen im Bereich der Basalganglien rechts (a) und links (b).

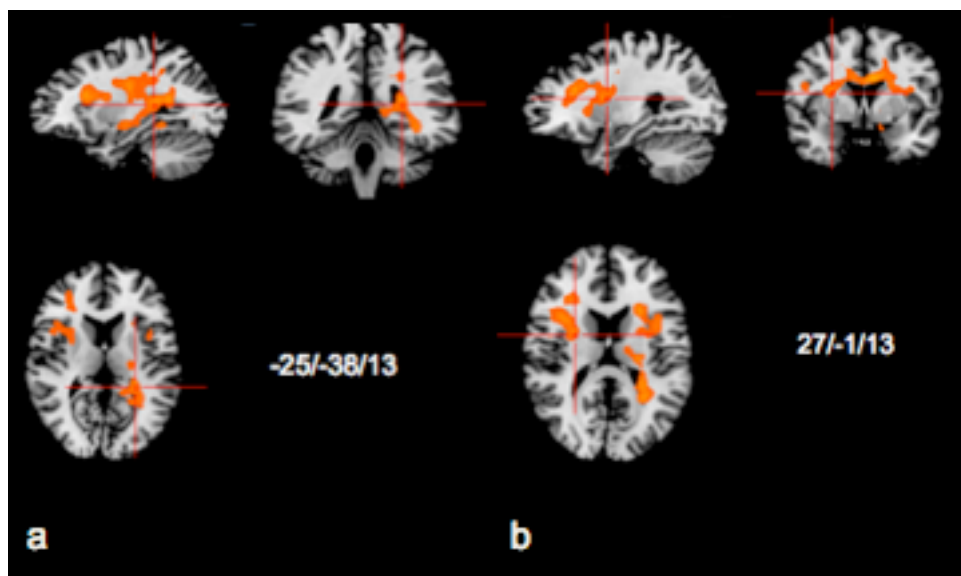
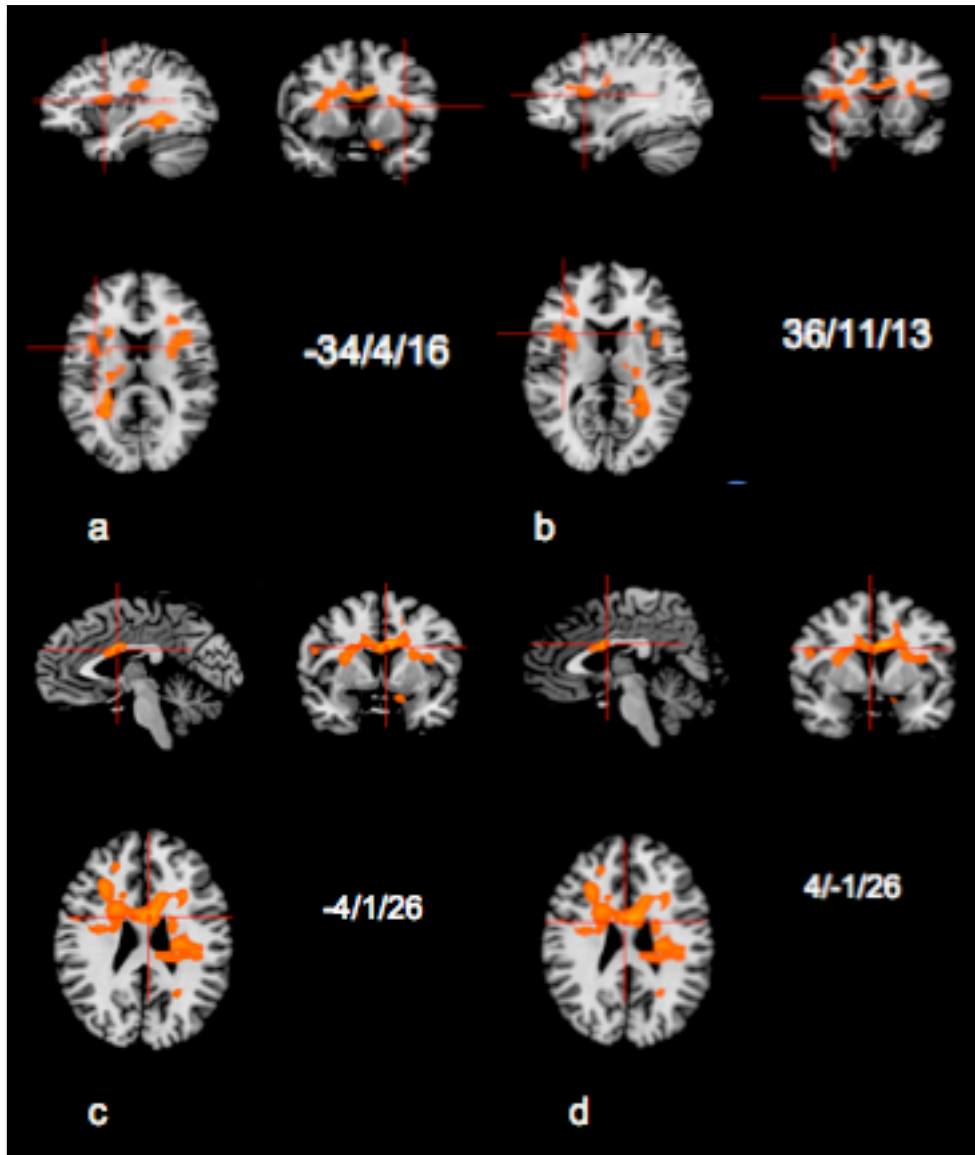
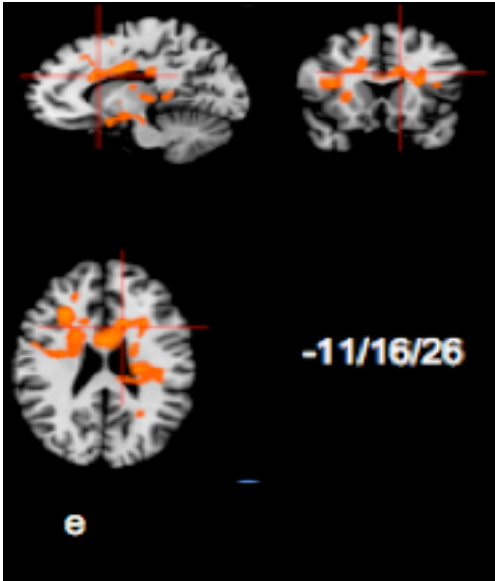


Abb. 17 : Kortikale Aktivierungen beim Paradigma „Ordnung versus Farbe“:
 Aktivierungen in den Brodmann Arealen 13 rechts (a), 13 links (b), 24 rechts (c),
 24 links (d) und 32 rechts (e)





Tab. 4: Aktivierungen bei der Berechnung des Paradigmas „Ordnung versus Farbe“

Anatomische Region	Brodmann Areal	Talarach Koordinaten			t-Wert	p-Wert
		x	y	z		
<i>Linkshemisphärisch</i>						
Amygdala		-19	-9	-7	2,725632	0,010190
Hirnstamm		-12	-7	-8	2,802594	0,008420
Clastrum		-25	17	13	3,196408	0,003062
Geniculus laterali		-23	-23	-2	2,333905	0,025839
Thalamus		-21	-31	4	3,945671	0,000392
Basalganglien		-25	-38	13	3,873966	0,000480
Insularer Cortex	13	-36	4	16	3.459.341	0.001514
Visueller Cortex	19	-36	-43	-3	4.825.064	0.000031
Post. cingulärer Cortex	23	-5	-10	28	2.877.501	0.006978
Ant. cingulärer Cortex	24	-4	1	26	4.963.802	0.000021
Ant. cingulärer Cortex	32	-11	16	26	2.629.485	0.012887
Ant. cingulärer Cortex	33	-5	10	22	3.222.931	0.002855
Parahippocamp. Cortex	36	-26	-42	-7	2.534.552	0.016185
Fusiformer Gyrus	37	-35	-40	-7	3.578.202	0.001094
<i>Rechtshemisphärisch</i>						
Hirnstamm		9	-19	-8	4,027100	0,000312
Clastrum		28	-1	16	3,671986	0,000845
Hippocampus		30	-38	1	3,016149	0,004899
Basalganglien		27	-1	13	3,117463	0,003767
Prämotorischer Cortex	6	67	-16	25	-3.328.194	0.002157
Insularer Cortex	13	67	-19	25	-2.522.046	0.016673
Visueller Cortex	19	15	-8	48	3.767.568	0.000647
Ant. cingulärer Cortex	24	4	56	34	3.186.929	0.003139
Ant. cingulärer Cortex	33	18	41	10	3.810.699	0.000574
Fusiformer Gyrus	37	28	18	-5	3.187.016	0.003139
Pars opercularis	44	27	-61	1	7.307.014	0.000000
Pars triangularis	45	15	-5	46	4.547.802	0.000069

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Zur Interpretation der Ergebnisse werden die stärksten Aktivierungen herausgegriffen mit einem t-Wert $> 4,0$. Zunächst wird eine kurze Übersicht bezüglich der Funktion der relevanten Hirnareale gegeben soweit in der Literatur bisher bekannt. Anschließend werden diese Erkenntnisse in Zusammenhang mit dieser Arbeit gestellt.

5.1.1 Übersicht der Hirnfunktionen im Bereich der Aktivierungen unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur

Es zeigen sich scheinbar spezifische, in jedem Fall reproduzierbare Aktivierungen bei den Kontrastberechnung „Ordnung - Männer versus Frauen“ sowie bei der Berechnung „Ordnung versus Farbe“ als Kontrollbedingung. Bei der Kontrastberechnung „Ordnung versus Dauer“ als zweite Kontrollbedingung zeigen sich nur Deaktivierungen, so dass dieser Kontrast in der Diskussion der Bedeutung der Aktivierungen keine Rolle spielen wird.

Die Frage, ob sich einzelne Hirnregionen bestimmten Funktionen zuordnen lassen, ist nach wie vor von großen neurowissenschaftlichen und auch philosophischem Interesse. Mittlerweile ist man von einer strengen Zuordnung von Funktion zu anatomischer Struktur abgekommen, man geht vielmehr von

komplexen Netzwerken aus, die für die Ausführung kognitiver Funktionen notwendig sind. So sind auch die nachfolgenden Beschreibungen von areal-spezifische Funktionen als Annäherung an tatsächliche Lokalisationen kognitiver und neuronaler Funktionen zu verstehen.

Thalamus

Es zeigen sich relevante Aktivierungen im Bereich des Thalamus beidseits bei der Kontrastberechnung „Ordnung - Männer versus Frauen“.

Der Thalamus ist die Schaltstelle für die meisten eingehenden Sinneseindrücke und beeinflusst ihre Bewusstwerdung. Er ist beteiligt an dem Grad des Bewusstseins, in dem wir uns befinden und er selektiert die von unserem sensorischen und sensiblen Nervensystem aufgenommenen Reize bevor diese an die Hirnrinde zur weiteren Verarbeitung und gegebenenfalls entsprechender Reaktion weitergeleitet werden. Dies bedeutet auch, dass eine Vielzahl, wahrscheinlich sogar der Großteil, der von unseren Sinnen empfangenen Reize uns nicht bewusst wird (Trepel, 2008).

Basalganglien

Die Basalganglien weisen Aktivierungen beidseits bei beiden Kontrastberechnungen auf.

Es wird postuliert, dass die Basalganglien Teil einer Regelschleife zur Selektion und Prozessierung motorischer und integrativer Handlungen sind. Ihre komplexe Funktion dient unter anderem der Feinabstimmung und Anpassung bereits im Werden begriffener Motorik sowie der Initiation einer motorischen Aktion (Alexander et al., 1986 und Trepel, 2008).

Brodmann Areale

Es zeigt sich eine Lateralisation nach rechts bei der Kontrastberechnung „Ordnung Männer versus Frauen“. Bei dieser Berechnung zeigen sich ausschließlich relevante Aktivierungen auf der rechten Seite in den Brodmann Arealen 10, 13 und 32.

Bei der Kontrastberechnung „Ordnung versus Farbe“ als Kontrollbedingung zeigen sich rechts Aktivierungen in den Brodmann Arealen 13 und 24 und links in den Arealen 13, 24 und 32.

Nachfolgend sind die entsprechenden Areale mit der in der Literatur erwähnten entsprechenden Funktion beschrieben.

Das Brodmann Areal 10 findet sich in der rostralen präfrontalen Großhirnrinde und scheint eine Rolle bei der Einschätzung und Erinnerung von Zeiteinheiten zu spielen (Okuda et al, 2007). Man geht davon aus, dass dieses Areal beteiligt ist bei der Planung motorischer Handlungsfolgen und der zeitlichen Abstimmung (Bähr et Frotscher, 2003).

Das Brodmann Areal 13 ist lokalisiert im posterioren Anteil der Insula, welche auch eine Empfängerstation des Thalamus ist. Die Insula ist beteiligt an enterozeptiver Wahrnehmung, das heißt Wahrnehmung der Körperfunktionen und auch Kontrolle derselben, wie zum Beispiel Kontrolle des Blutdruckes bei und nach körperlicher Anstrengung. Außerdem ist sie beteiligt an motorischer Kontrolle beim Sprechen, bei Handbewegungen und Schluckprozessen. Des Weiteren scheint sie eine Rolle zu spielen bei der Bewertung von Sinneseindrücken, wie zum Beispiel der Wahrnehmung eines Geruches als unangenehm. (Binder et al, 2007; Lamb et al, 2007; Baliki et al., 2009; Ogino et al, 2007)

Das Brodmann Areal 24 ist ein Teil des Gyrus cinguli (anterior cingulate cortex). Diesem wird eine Beteiligung an kurzzeitigen Schmerzverarbeitungsprozessen zugesprochen (Chai et al, 2010).

5.1.2 Zusammenhang der Aktivierungen im Kontext der vorliegenden Studie

Die Einordnung der Aktivierungen als relevant ergibt sich unter anderem aus der zu Untersuchungen der Zeitwahrnehmung bereits vorliegenden Literatur. Außerdem lässt die Berechnung der Aktivierungen, die bei „Ordnung“, aber bei „Farbe“ eben nicht vorhanden sind, ihre Zuordnung zur Aufgabe „Ordnung“, d.h. der Detektion der Reihenfolge, zu.

Aus der oben stehenden Auflistung der relevanten Aktivierungen lässt sich zunächst, wie bereits weiter oben beschrieben, eine deutliche Beteiligung des Thalamus, der Basalganglien sowie der Brodmann Areale 13 und 24 beidseits und 32 links bei der Bewältigung der Aufgabe „Ordnung“ feststellen.

Der Thalamus sowie die Basalganglien sind auch in anderen Studien zu Zeitwahrnehmung und Ordnungsschwellen (Wittmann, 2009) als relevante neuronale Strukturen beschrieben. Die Aktivierungen in diesem Bereich sind allerdings am ehesten als komplexe Verarbeitungsstationen bei der Bewältigung der vielfachen kognitiven Teilaufgaben, die im Zusammenhang der in dieser Arbeit beschriebenen Aufgabe „Ordnung“ anfallen, wie Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und Intervallwahrnehmung. Aktivierungen in diesem Bereich sind ebenfalls beschrieben in fMRT- Studien, die sich mit der Zeitwahrnehmung in Rahmen von Dauer und Intervallwahrnehmung befassen (Gutyrchik et al., 2009, Wittmann, 2009).

Im Vergleich zwischen Männern und Frauen und in Zusammenschau mit dem Vergleich zwischen „Ordnung“ und „Farbe“ scheinen Männer die deutlich

stärkeren Aktivierungen im Bereich des Thalamus und der Basalganglien zu haben. Hierbei fällt auf, dass diese Aktivierungen beidseits vorliegen und nicht auf die linke Hemisphäre begrenzt sind. Hingegen sind die Aktivierungen des Kortex vor allem rechtsseitig zu finden.

Studien mit anderen kognitiven Aufgaben zeigen Unterschiede in der Lokalisation neuronaler Aktivierung zwischen Männern und Frauen. So zeigen Männer bei der Bearbeitung räumlich visueller Aufgaben eine parietal betonte Aktivierung, Frauen hingegen eine Aktivierung des frontalen Kortex (Weiss et al, 2003). Es gibt bisher keine bildgebenden Studien zu Aktivierungen und geschlechtsspezifischen Unterschieden zu dem Thema Zeitwahrnehmung, aber es erscheint nachvollziehbar, dass es auch hier Unterschiede bei der neuronalen Aktivierung gibt. In einer fMRT-Studie (Gur et al, 2000), die die Aktivierungen bei Männern und Frauen bei räumlichen und verbalen kognitiven Aufgaben vergleicht, zeigt sich eine deutlichere Aktivierung der rechten Hirnhälfte bei Männern vor allem bei räumlichen Aufgabe, die ja gleichzeitig auch eine visuelle ist. Dieses lässt sich vereinbaren mit den Ergebnissen dieser Studie, die ebenfalls eine deutlichere Aktivierung der rechten Hemisphäre bei den männlichen Probanden zeigt. Die aktivierten Brodmann-Areale sind bereits in anderen Studien - wie bereits weiter oben beschrieben - in Zusammenhang mit Zeitwahrnehmung, Arbeitsspeicherung, Einschätzung von Zeiteinheiten und Entscheidungsfindung gebracht worden. Eine Aktivierung in diesem Bereich ist somit erklärbar und plausibel.

5.2 Diskussion der Methoden

Tailarachisierung

Um eine Vergleichbarkeit der Lokalisationen der Aktivierungen zu erreichen wurde die Datensätze auf ein Standardmaß vereinheitlicht. Dabei wurde ein Standard-Template von Tailarach und Tournoux verwendet (Tailarach & Tournoux 1988). Dabei ist zu bedenken, dass der Atlas mit Hilfe eines post-mortem Datensatzes einer 60Jährigen erstellt wurde und somit keinen Mittelwert darstellt wie es zum Beispiel das MNI Template ist. Der Tailarch und Tournoux Atlas stellt jedoch nach wie vor eine gute Kartierung des menschlichen Gehirns dar.

fMRT

Das fMRT ist eine non-invasive Form der Bildgebung, die viele Möglichkeiten der Anwendung bietet. So kann man mit ihr alle Regionen des Hirnes darstellen und dieses in einer hohen Auflösung. Es bleibt allerdings zu bedenken, dass das fMRT mit Nutzung des BOLD-Effektes nur eine indirekte Messung der neuronalen Aktivität ist und Artefakte nicht sicher auszuschließen sind. Demzufolge müssen Ergebnisse, die mit dieser Methode gewonnen werden, sicherlich mit Zurückhaltung als tatsächliche Abbildung neuronaler Aktivitätsmuster betrachtet werden. Nichtsdestotrotz gibt das fMRT einen Eindruck der Lokalisationen neuronaler Verarbeitungsprozesse im Hirn und lässt mit Hilfe ergänzender Methoden ein besseres Verständnis der Komplexität des menschlichen Gehirns zu. Ein weiterer Aspekt, der die Interpretation der gewonnenen Ergebnisse einer

fMRT- Studie erschwert ist die Tatsache, dass mehrere Hirnregionen an den unterschiedlichen kognitiven Prozessen der Aufgabe beteiligt sind, wie Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und Entscheidungsfindung (Livesey et al 2007; Pouthas et al 2005).

Brainvoyager

Der Brainvoyager, das Programm, welches zur Auswertung der Ergebnisse und zur besseren Darstellung verwendet wurde, ist erprobt und in mehrfachen Studien verwendet worden. Bei Vergleich verschiedener Versionen des Programms zeigen sich allerdings Unterschiede in der Gewichtung der Aktivierungen, so dass hier eine kritische Betrachtung notwendig erscheint. In der vorliegenden Arbeit wurde die Version des Brainvoyagers verwendet, die zum Zeitpunkt der Auswertung am fehlerfreiesten arbeitete.

Eine weitere Frage, die sich bei der Diskussion der Methoden stellt, ist, ob eine tatsächliche Darstellung der Aktivierungen über einen Vergleich zweier Aufgaben gelingt. Der Vergleich wird mittels Subtraktion erzielt, weil die Annahme ist, dass dadurch nur die Aktivierungen bestehen bleiben, die relevant für die jeweilige Aufgabe sind. Ob dieses Verfahren aber keine zu starke Vereinfachung darstellt, lässt sich im Rahmen dieser Arbeit nicht abschließend klären. Es bleibt ein Versuch und eine Annäherung an die Erkenntnis.

5.3 Zusammenfassung der Diskussion

Die vorliegende Studie betrachtet die neuronale Aktivierung während eines kognitiven Prozesses, der die Detektion einer zeitlichen Reihenfolge darstellt. Es zeigen sich Aktivierungen in Bereichen des Kortex, des Thalamus und der Basalganglien, die bereits in anderen Studien mit dem komplexen Thema der Zeitwahrnehmung in Zusammenhang gestellt werden. Hier bestätigt sich also, dass diese Bereiche an der Bearbeitung von Aufgaben, die mit der Wahrnehmung zeitlicher Abfolgen und Intervalle zu tun haben, beteiligt sind. Eine genauere Differenzierung und Aufspaltung in einzelne kognitive Schritte ist im Rahmen dieser Studie allerdings nicht möglich und bleibt weiteren Studien mit gegebenenfalls noch spezifischeren Aufgabenstellungen vorbehalten.

Der Vergleich zwischen Männern und Frauen zeigt, dass bei der Zeitwahrnehmung wie auch bei visuellen und verbalen Prozessen, es Unterschiede in der Lokalisation der Aktivierung gibt. Es scheint eine Betonung der rechten Hirnhälfte bei visuell geprägten Aufgaben bei männlichen Probanden vorzuliegen. Eine neuroanatomische Kausalität lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht nachweisen.

Zusammenfassend bestätigt diese Arbeit also bereits vorliegende Ergebnisse zur neuronalen Lokalisation der Zeitwahrnehmung und erweitert sie um die Annahme, dass es eine geschlechtsspezifische Lateralisation in diesem Bereich gibt. Weitere Studien werden zeigen müssen, ob sich diese Hypothese bestätigen lässt.

6 Zusammenfassung

Fragestellung

Wesentliches Ziel der Studie war es, festzustellen, welche Gehirnareale bei der Wahrnehmung zeitlicher Abfolge aktiviert werden, und ob es hierbei wesentliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt.

Material und Methoden

An der Studie nahmen 13 gesunde Probanden teil, 6 weibliche und 7 männliche mit einem Durchschnittsalter von 29,2 Jahren.

Den Probanden wurden farbige Stimuli gezeigt und sie mussten mittels zweier Knöpfe verschiedene Fragen zur Dauer und Reihenfolge der Stimuli beantworten.

Die Bildgebung erfolgte mittels fMRT. Die Auswertung wurde mit Hilfe eines Programms zur Analyse von fMRT-Datensätzen (Brainvoyager©) durchgeführt.

Es wurden die Unterschiede der Aktivierungen zwischen Männern und Frauen sowie zwischen Aufgabe und Kontrollbedingung berechnet.

Ergebnisse

Relevante Aktivierungen beim Paradigma „Ordnung - Männer versus Frauen“ liegen subkortikal im Bereich des Thalamus und der Basalganglien sowie kortikal im Bereich der Brodmann Areale 10, 13 und 32 rechts.

Die Kontrollbedingung „Ordnung“ zeigt relevante Aktivierungen im Bereich der Basalganglien beidseits sowie kortikal in den Brodmann Arealen 13, 24 und 32 rechts und 13 und 24 links.

Die andere Kontrollbedingung „Farbe“ zeigt nur Deaktivierungen, so dass diese bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde.

Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte die Beteiligung des Thalamus und der Basalganglien sowie distinkter kortikaler Bereiche an der kognitiven Verarbeitung von Prozessen der zeitlichen Wahrnehmung gezeigt werden.

Unterschiede in der neuroanatomischen Lokalisation dieser Prozesse zwischen Männern und Frauen scheinen in der unterschiedlichen Lateralisation zu liegen.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ein Wasserstoffkern induziert durch seinen Spin ein Magnetfeld.....	7
Abbildung 2: Erdmagnetfeld und Tomograph.....	8
Abbildung 3: Unterschied der Kontrastierung in einem T1- und T2 gewichtetem Bild.....	10
Abbildung 4: Erweiterte MRT-Sequenzen für die fMRT.....	12
Abbildung 5: Steigerung des Oxyhämoglobins.....	14
Abbildung 6: Vom Stimulus zur BOLD-Antwort.....	15
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der BOLD-Antwort.....	16
Abbildung 8: Überführung in den Tailarach-Raum.....	24
Abbildung 9: Intitial Alignment.....	28
Abbildung 10: Fine Alignment.....	29
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der verschiedenen Aufgaben.....	34
Abbildung 12: Versuchsaufbau.....	34
Abbildung 13: Schematische Darstellung des Verlaufs der Messreihen.....	36
Abbildung 14: Subkortikale Aktivierungen beim Paradigma „Ordnung – Männer versus Frauen“.....	39
Abbildung 15: Kortikale Aktivierungen beim Paradigma „Ordnung – Männer versus Frauen“.....	40
Abbildung 16: Subkortikale Aktivierungen beim Paradigma „Ordnung versus Farbe“.....	43

Abbildung 17: Kortikale Aktivierungen beim Paradigma „Ordnung versus Farbe“.44

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messparameter der funktionellen EPI-Sequenzen.....	20
Tabelle 2: Parameter der MPRAGE-Sequenz.....	20
Tabelle 3: Aktivierungen bei der Berechnung des Paradigmas „Ordnung – Männer versus Frauen“	41
Tabelle 4: Aktivierungen bei der Berechnung des Paradigmas „Ordnung versus Farbe“	46

9 Literaturverzeichnis

1. Aguirre GK, Detre JA, Alsop DC, D'Esposito M, 1996. The Parahippocampus subserves topographical Learning in Man. *Cereb. Cortex* 6: 823-829
2. Albus JC, 1972. A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences* Vol 10, Issue 1-2: 25-61.
3. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL, 1986. Parallel Organization of functionally segregated circuits linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience* Vol 9: 357-381
4. Backfrieder W, 1996. Quantifications of Intensity Variations in fMRI Images Using Rotated Principal Components. *Phys Med Biol* 41: 1425-1438.
5. Bähr M, Frotscher M, 2003. Duus' neurologisch-topische Diagnostik. 8. Auflage, Thieme-Verlag.
6. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV (February 2009). Parsing pain perception between nociceptive representation and magnitude estimation. *Neurophysiol.* 101 (2): 875–87.
7. Baumann O, Mattingley JB, 2010. Medial parietal cortex encodes perceived heading directions in humans. *J Neuroscience* 30(39): 12897-901.

8. Binder_DK, Schaller K, Clusmann H, 2007. The seminal contributions of Johann-Christian Reil to anatomy, physiology, and psychiatry". *Neurosurgery* 61 (5): 1091–6; discussion 1096.

9. Block, RA, Hancock, P, Zakay D, 2000. Sex Differences in Duration Judgements: a Meta-analytic Review. *Memory and Cognition* 28: 1333-1346.

10. Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G, Freund HJ, 2001. Action observation activates premotor and parietal areas in somatotopic manner: an fMRI study. *Europ. J of Neuroscience* Vol 13 Issue 2: 400-404.

11. Bueti D, Bahrami B, Walsh V, 2008. The Sensory and Association Cortex in Time Perception. *Journal of Cognitive Neuroscience* 20: 1054-1062.

12. Buhusi, CV, Meck, WH, 2002. Differential Effects of Methamphetamine and Haloperidol on the Control of an Internal Clock. *Behav Neurosci* 116: 291-297.

13. Buhusi, CV, Meck, WH, 2005. What Makes Us Tick? Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing. *Nat Rev Neurosci* 6: 755-765.

14. Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire MT, Turner J, 2004. Sex-related Hemispheric Lateralization of Amygdala Function in Emotionally Influenced Memory: an fMRI Investigation. *Learn. Mem.* 11: 261-266

15. Cass J, Alais D, 2006. Evidence for Two Interacting Temporal Channels in Human Visual Processing. *Vision Research* 46: 2859-2868.

16. Chai SC, Kung JC, Shyu BC, 2010. Roles of the anterior cingulate cortex and medial thalamus in short-term and long-term aversive information processing. *Mol. Pain.* 6:42.

17. Clarke S, Assal G, De Tribolet N, 1993. Left hemisphere strategies in visual recognition topographical orientation and time planning. *Neuropsychologia* 31: 99-113.

18. Craig AD, 2008. Interoception and Emotion: A Neuroanatomical Perspective. In: Lewis M., Haviland-Jones J.M., Barrett L.F. (eds). *Handbook of Emotion*. Guilford: New York. pp 272-288.

19. Coull, JT, Vidal, F, Nazarian B, Macar F, 2004. Functional Anatomy of the Attentional Modulation of Time Estimation. *Science* 303: 1506-1508.

20. Coull JT, Cheng RK, Meck WH, 2010. Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. *Neuropsychopharmacology Reviews* pp 1-23. doi: 10.1038/nnp.2010.113.

21. Crick FC, Koch C, 2005. What is the function of the Claustrum. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 29 Vol 360 No 1458:1271-1279.

22. Ding SL, Van Hoessen GW, Cassell MD, Poremba A, 2009. Parcellation of human temporal polar cortex. A combined analysis of multiple cytoarchitectonic, chemoarchitectonic and pathological markers. *J Comp Neurol* 18, 514 (6): 595-623.

23. Eisler A, Eisler H, 1994. Subjective Time Scaling: Influence of Age, Gender, and Type A and Type B Behaviour. *Chronobiologia* 21: 185-200.

24. Ettlinger G, Wilson WA, 1990. Cross-model performance: behavioral processes, phylogenetic considerations and neural mechanisms. *Behav. Brain Res.* 40: 169-192.

25. Fink M, Ulbrich P, Churan J, Wittmann M, 2006. Stimulus-dependent Processing of Temporal Order. *Behavioural Processes* 71: 344-352.

26. Fraisse P, 1984. Perception and Estimation of Time. *Annual Review of Psychology* 35: 1-36.

27. Friston KJ, Frackowiak RSJ et al 1995. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: a General Linear Approach. *Human Brain Mapping* 2: 189-210.

28. Goebel R, Jansma H, 2006. *Brainvoyager QX, Getting started guide*.

29. Gur RC, Alsop D, Glahn D, Petty R, Swanson CL, maldjian JA, turetsky BI, Detre JA, G ee J, Gur, RE, 2000. An fMRI Study of Sex Differences in Regional Activation to a Verbal and a Spatial Task. *Brain and Language*. Vol 74, Issue 2: 157-170.

30. Gutyrchik E, Churan J, Meindl T, Bokde ALW, v. Bernewitz H, Born C, Reiser M, Pöppel E, Wittmann M, 2009. Neural Correlates for Duration Processing on Two Different Time Scales. *Neuroscience Letters*

31. Hinton SC, Meck WH, 2004. Frontal-striatal Circuitry Activated by Human Peak-interval Timing in the Supra-seconds Range. *Brain Res Cogn* 21: 171-182.
32. Hirsh I, 1959. Auditory Perception of Temporal Order. *J Acoust SocAm* 31: 759-767.
33. Hirsh I, Sherick, 1961. Perceived Order in Different Sense Modalities. *J Exp Psychol* 62: 423-432.
34. Huettel SA, Song AW, McCarthy G, 2004. Functional Magnetic Resonance Imaging. *Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc.*
35. Ivry RB, 1996. The Representation of Temporal Information in Perception and Motor Control. *Curr Opin Neurobiol* 6: 851-857.
36. Ivry RB, Keele SW, 1989. Timing Functions of the Cerebellum. *J Cogn Neurosci* 1: 136-152.
37. Ivry RB, Spencer RM, 2004. The Neural Representation of Time. *Curr Opin Neurobiol* 14: 225-232.
38. Jaskowski P, Jaroszyk F, Hojan-Jeziarska D, 1990. Temporal Order Judgement and Reaction Time for Stimuli of Different Modalities. *Psychol. Research* 52: 35-38.
39. Joliot M, Ribary U, Llinás R, 1994. Human Oscillatory Brain Activity Near 40 Hz Coexists with Cognitive Temporal Binding. *Proc. Natl. Acad. Sci* 88: 4966-4970.

40. Jueptner M, Rijnjes M, Weiller C, Mueller SP, Diener HC, 1996. Localization of a Cerebellar Timing Process Using PET. *Neurology* 45: 1540-1545.

41. Kagerer FA, Wittmann M, Szelag E, Steinbüchel von N, 2002. Cortical Involvement in Temporal Reproduction: Evidence for Differential Roles of the Hemispheres. *Neuropsychologia* 40: 357-366.

42. Kanabus M, Szelag E, Rojek, Pöppel E, 2002. Temporal Order Judgement for Auditory and Visual Stimuli. *Acta Neurobiol Exp* 62: 263-270.

43. Kantha SS, 1992. Albert Einstein's dyslexia and the significance of Brodmann area 39 of his left cerebral cortex. *Medical Hypotheses* Vol 37 Issue 2: 119-122.

44. Kim IJ, Kim SJ, Kim YK, 2009. Age- and sex-associated change in cerebral glucose metabolism in normal healthy subjects: Statistical parametric mapping analysis of F-18 fluorodeoxyglucose brain positron emission tomography. *Acta Radiol* 50(10): 1169-74.

45. Kimura D, 1992. Sex Differences in the Brain. *Scientific American* 267: 119-225.

46. Lamb K, Gallagher K, McColl R, Mathews D, Querry R, Williamson JW (April 2007). Exercise-induced decrease in insular cortex rCBF during postexercise hypotension. *Med Sci Sports Exerc* 39 (4): 672–9.

47. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT, 2000. Automated Talairach Atlas Labels for Functional Brain Mapping. *Human Brain Mapping* 10: 120-131.

48. Lewis PA, Miall RC, 2003. Distinct Systems for Automatic and Cognitively Controlled Time Measurement: Evidence from Neuroimaging. *Current opinion in Neurobiology* 13: 250-255

49. Livesay AC, Wall MB, Smith AT, 2007. Time Perception: Manipulation of Task Difficulty Dissociates Clock Functions from Other Cognitive Demands. *Neuropsychologia* 45: 321-331.

50. Logothetis NK, Pauls J, Auguth M, 2001. Neurophysiological Investigation of the Basis of the fMRT Signal. *Nature* 412 (6843): 150-157.

51. Lotze M, Wittmann M, Steinbüchel von N, Pöppel E, Roenneberg T, 1999. Daily Rhythm of Temporal Resolution in the Auditory System. *Cortex* 35: 89-100.

52. Macar F, Lejeune H, Bonnet M, Ferrara A, Pouthas V, Vidal F, Maquet P, 2002. Activation of the Supplementary Motor Area and of Attentional Networks During Temporal Processing. *Exp Brain Res* 142: 475-485.

53. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH, 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* Vol 19 Issue 3: 1233-1239.

54. Mansfield P, 1977. Multiplanar Image Formation Using Spin-echoes. *Journal of solid state Physica* 10: 85-108.

55. Mauk MD, Buonomano DV, 2004. The Neural Basis of Temporal Processing. *Annual Review of Neuroscience* 27: 307-340.
56. McCoy A, Platt M, 2003. Expectations and Outcomes: Decision-making in the Primate Brain. *J Comp Physiol A* 191: 201-221.
57. Meindl T, Born C, Britsch S, Reiser M, Schoenberg S, 2008. Functional BOLD MRI: Comparison of Different Field Strengths in a Motor Task. *Eur Radiol* 18: 1102-1113.
58. Ogawa S et al, 1990. Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependant on Blood Oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87: 9868-9872.
59. Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R, Goto F (May 2007). "Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain". *Cereb. Cortex* 17 (5): 1139–46.
60. Okuda J, Fujii T, Ohtake A, Tsukiura T, Yamadori A, Frith CD, Burgess PW, 2007. Differential involvement of regions of rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10) in time- and event-based prospective memory. *Int. Journal of Psychophysiology* Vol 64 Issue 3: 233-246.
61. Pastore R, Harris L, Kaplan J, 1982. Temporal Order Identification: Some Parameter Dependencies. *J. Acoust Soc Am* 72 (1): 430-436.

62. Pastore R, Farrington S, 1996. Measuring the Difference Limen for Identification of Order Onset of Complex Auditory Stimuli. *Percept Psychophys* 58: 510-526.
63. Pfeuty M, Rogot R, Pouthas V, 2005. Relationship between CNV and Timing of an Upcoming Event. *Neuroscience Letters* 382: 106-111.
64. Phang KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I, 2002. Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *Neuroimage Vol2, Issue 2*: 331-348.
65. Pöppel E, 1970. Excitability Cycles in Central Intermittency. *Psychologische Forschung* 34: 1-9.
66. Pöppel E, Schill K, Steinbüchel von N, 1990. Sensory Integration Within Temporally Neutral System States: a Hypothesis. *Naturwissenschaften* 77: 89-91.
67. Pöppel E, 1997. A Hierarchical Model of Temporal Perception. *Trends in Cognitive Sciences* 1: 56-61.
68. Pouthas V, George N, Poline JB, Pfeuty M, Vandemoortele PF, Hugueville L, et al, 2005. Neural Network Involved in Time Perception: an fMRI Study Comparing Long and Short Interval Estimation. *Hum Brain Mapp* 25: 433-441.
69. Pouthas V, Perbal S, 2004. Time Perception Does Not Only Depend on Accurate Clock Mechanisms but also on Unimpaired Attention and Memory Processes. *Acta Neuobiol Exp* 64: 367-385.

70. Rammsayer TH, 1994. A Cognitive Neuroscience Approach for Elucidation of Mechanisms Underlying Temporal Information Processing. *International Journal of Neuroscience* 77: 61-76.

71. Rammsayer TH, Lima SD, 1991. Duration Discrimination of Filled and Empty Auditory Intervals: Cognitive and Perceptual Factors. *Perception and Psychophysics* 50: 565-574.

72. Rauch SL, Shin LM, Wright CI, 2006. Neuroimaging studies of the Amygdala function in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Science* 985: 389-410.

73. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams S, Simmons A, Andrew C, Bullmore E, 1998. Prefrontal Involvement in „Temporal Bridging“ and Timing Movement. *Neuropsychologia* 36: 1283-1293.

74. Salzmann E, 1992. Importance of the hippocampus and parahippocampus with reference to normal and disordered memory function. *Fortschr. Neurol. Psychiatrie* 60:163-176.

75. Schubert T, Von Cramon DY, Niendorf T, Pollmann S, Bublak P, 1998. Cortical Areas and the Control of Self-determined Finger Movements: a fMRI Study. *Neuroreport* 9: 3171-3176.

76. Suzuki M, Fujii T, Tsukiura T, Okuda J, Umetsu A, Nagasaka T, Mugikura S, Yanagawa I, Takahashi S, Yamadori A, 2002. Neural Basis of Temporal Context Memory: a fMRI Study. *Neuroimage* 17: 1790-1796.

77. Szelag E, Steinbüchel von N, Poeppel E, 1997. Temporal Processing Disorders in Patients with Broca's Aphasia. *Neuroscience Letters* 235: 33-36.

78. Tailarach J, Tournaux P, 1988. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. *Thieme Medical Publishers*.

79. Tallal P, Merzenich, M, Miller Jenkins W, 1998. Language Learning Impairments: Integration Basic Science Technology and Remediation. *Exp Brain Res* 123: 210-219.

80. Teipel SJ, Bokde ALW, Born C, Meindl T, Reiser M, Möller HJ, Hampel H, 2007. Morphological Substrate of Face Matching in Healthy Ageing and Mild Cognitive Impairment: a Combined MRI-fMRI Study. *Brain* 130: 1745-1758.

81. Trepel M, 2008. Neuroanatomie, *Urban und Fischer*, 4. Auflage: 201ff

82. Tulving E, Markowitsch HJ, 1998. Episodic and declarative memory: Role of hippocampus. *Hippocampus* Vol 8, Issue 3: 198-204.

83. Ulbrich P, Churan J, Fink M, Wittmann M, 2006. Temporal Reproduction: Further Evidence for Two Processes. *Acta Psycholog* 125: 51-65.

84. Ulbrich P, Churan J, Fink M, Wittmann M, 2009. Perception of Temporal Order: The Effects of Age, Sex and Cognitive Factors. *Ageing, Neuropsychology and Cognition* 16: 183-202.

85. Vogt BA, Finch DM, Olson CR, 1992. Functional Heterogeneity in Cingulate Cortex: The Anterior Executive and Posterior Evaluative Regions. *Cereb Cortex* 2: 435-443

86. Wackermann J, Wittmann M, Hasler F, Vollenweider FX, 2008. Effects of Varied Doses of Psilocybin on Time Interval Reproduction in Human Subjects. *Neuroscience Letters*: 51-55.

87. Weiss E, Siedentopf CM, Hofer A, Delsenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, Golaszweski S, Felber S, Fleischhacker WW, Delazer M, 2003. Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neuroscience Letters* Vol 344, Issue 3: 169-172

88. Wittmann M, 1999. Time Perception and Temporal Processing Levels of the Brain. *Chronobiol Int* 16: 17-32.

89. Wittmann M, Steinbüchel von N, Szélag E, 2001. Hemispheric Specialisation for Self-paced Motor Sequences. *Cognitive Brain Research* 10: 341-344.

90. Wittmann M, Szélag E, 2003. Sex Differences in Perception of Temporal Order. *Perceptual and Motor Skills* 96: 105-112.

91. Wittmann M, Butscher-Fries, Steinbüchel von N, 2004. Effects of Lesion Size and Location on Temporal Order Judgement in Brain Injured Patients. *Neuroreport* 15: 2401-2405.

92. Wittmann M, Carter O, Hasler F, Cahn BR, Grimberg U, Spring P, Hell D, Flohr H, Vollenweider FX, 2007. Effects of Psilocybin on Time Perception and Temporal Control of Behaviour in Humans. *J Psychopharmacol* 21: 50-64.
93. Wittmann M, Leland DS, Churan J, Paulus MP, 2007. Impaired Time Perception and Motor Timing in Stimulant-dependent Subjects. *Drug Alcohol Depend* 90: 183-192.
94. Wittmann M, 2009. The Inner experience of time. *Phil. Trans. R. Soc. B*364: 1955-1967.
95. Wittmann M, Lehnhoff S, 2005. Age effects in perception of time. *Psychol. Rep.* 97: 921-935
96. Wittmann M, Paulus MP, 2008. Decision making impulsivity and time perception. *Trends Cogn. Sci* 12: 7-12.
97. Wittmann M, Vollmer T, Schweiger C, Hiddemann W, 2006. The relation between the experience of time and psychological distress in patients with hematological malignancies. *Palliat. Support. Care* 4: 357-363.
98. Wittmann M, Simmons AN, Aron JL, Paulus MP, 2008. Accumulation of neural activity in the posterior insula encodes the passage of time. *Nature Precedings*. See <http://hdl.handle.net/10101/npre.2008.2062.1>
99. Zakay D, Block RA, 1997. Temporal Cognition. *Current Directions in Psychological Science* 6: 12-16.

10 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Maximilian Reiser für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilian-Universität fertigzustellen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Thomas Meindl für seine geduldige Betreuung und ausführliche Hilfe, die ich jederzeit in Anspruch nehmen durfte und die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Herzlich danke ich auch Herrn Dr. Evgeny Gutyrchik, der mir in vielen Diskussionen bei der Interpretation der Ergebnisse geholfen hat und immer bereit zur kritischen Begutachtung der Fortschritte war.

Meinen Eltern, meinem Bruder und ganz besonders meinem Mann danke ich für die liebevolle Unterstützung und stete Motivation während der Entstehung dieser Arbeit.

Eidesstattliche Versicherung

Saur, Henriette

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Neuronale Repräsentation von Zeitdauer und Ordnungsschwellen – eine fMRT -Studie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, den 15.07.2013

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin